



**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN-D VE
D-DİMER SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

Mahmut AKTÜRK
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ

Yüksek Lisans Tezi-2023

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D VE
D-DİMER SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ**

Mahmut AKTÜRK

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ**

**ERZURUM
2023**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Prostat Kanseri.....	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tanı	4
2.1.2.1. Laboratuvar Klinik Tanı Yöntemleri	4
2.2. Vitamin-D	7
2.2.1. Vitamin-D Biyosentezi	7
2.2.2. Vitamin-D Yetersizliği (VDY)	14
2.2.3. Vitamin-D ve Kanser İlişkisi	16
2.3. D-Dimer	23
2.3.1. D-Dimer Testleri.....	25
2.3.2. D-Dimer ile Hastalıkların İlişkisi	27
2.3.3. D-Dimer ve Kanser İlişkisi	27
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Materyal	29
3.1.1. Etik Kurul Onayı.....	29

3.1.2. Numunelerin Toplanması ve Dışlama Kriterleri	29
3.1.3. Kan Örneği Alım Prosedürü	30
3.1.4. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar	30
3.2. Metodlar.....	32
3.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	32
3.2.1.1. Vitamin-D Ölçümü	32
3.2.1.2. D-Dimer Ölçümü	34
3.3. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	36
4.1. Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	36
4.1.1. Yaş	36
4.1.2. Prostat Kanseri Hastalarının Metastaz Durumu.....	36
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Vitamin-D Konsantrasyonları.....	37
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları.....	38
4.4. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları	39
4.5. Korelasyon analizleri	41
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
KAYNAKLAR	52
EKLER	79
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	79
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	80
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	81

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Akademik desteklerinden ötürü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Tez kapsamında örneklerimi toplamama yardımcı olan ve çalışmamda büyük pay sahibi olan Atatürk Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi'si Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Hilal KIZILTUNÇ ÖZMEN'e, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapan Sayın Arş. Gör. Neslihan YÜCE'ye, Sayın Arş. Gör. Halil İbrahim ÖZKAN'a ve Sayın Arş. Gör. Esra EĞİLMEZ'e, bu çalışmayı 10630 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü'ne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen laboratuvar personeline, arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemim boyunca beni sabırla destekleyen aileme teşekkür ederim.

Mahmut AKTÜRK

ÖZET

Prostat Kanserli Hastalarda Vitamin-D ve D-Dimer Seviyelerinin Belirlenmesi

Amaç: Prostat kanseri (PCa), dünya genelinde orta yaş ve üzerindeki erkek popülasyonlarının büyük bir kısmını etkileyen bir hastalıktır. Bu çalışmada prostat kanserli hastalarda ve kontrol grubunda serum Vitamin-D ve D-Dimer seviyeleri ölçülmüş ve bu iki parametre arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu şekilde, ilgilenilen bu iki parametre arasındaki korelasyonun prostat kanserli hastalarda kontrol grubuna kıyasla nasıl değiştiği incelenmiştir. Vitamin-D ve D-Dimer seviyelerinin PCa hastalarında ve kontrol grubunda ölçülmesi ile bu parametrelerin PCa prognozunda bir biyobelirteç olarak kullanılıp/kullanılamayacağı araştırılacaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmanın hasta grubunu, Atatürk Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'ne Erzurum ve çevre illerden gelen, prostat kanseri tanısı alan ve düzenli takipleri yapılan hastalardan randomize seçilen yaş aralığı 56 ile 83 arasında değişen 42 erkek hasta (71.30 ± 8.06 yıl) oluşturmuştur. Çalışmanın kontrol grubunu ise Erzurum ilinde yaşayan ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan yaş aralığı 58 ile 72 arasında değişen 42 sağlıklı erkek gönüllü (64.46 ± 3.97 yıl) oluşturmuştur. Prostat kanserli hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlığı takiben alınan venöz kan numunelerinde serum D-Dimer ve vitamin-D parametreleri ölçülmüş ve aralarındaki korelasyon incelenmiştir.

Bulgular: Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum vitamin-D konsantrasyonları prostat kanserli hastalarda 13.18 ± 6.46 ng/mL olarak ve kontrol grubunda ise 17.58 ± 5.71 ng/mL olarak ölçüldü. Hasta grubunda serum vitamin-D düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Serum D-Dimer konsantrasyonları prostat kanserli hastalarda 1889.48 ± 983.15 ng FEU/mL ve kontrol grubunda ise 418.00 ± 86.17 ng FEU/mL olarak ölçüldü. Hasta grubunda serum D-Dimer düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonucunda, hasta grubunda Vitamin-D düzeyleri kontrol grubundan düşük, serum D-Dimer düzeyi ise kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). PCa hastalarında, vitamin-D ve D-Dimer arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($r: -0.073$; $p>0.05$).

Anahtar Kelimeler: D-Dimer, prostat kanseri, vitamin-D

ABSTRACT

Determination of Vitamin-D and D-Dimer Levels in Patients with Prostate Cancer

Aim: Prostate cancer (PCa) is a disease that affects a large proportion of middle-aged and older male populations worldwide. In this study, serum Vitamin-D and D-Dimer levels were measured in prostate cancer patients and control group, and the correlation between these two parameters was investigated. In this way, we examined how the correlation between these two parameters of interest changed in prostate cancer patients compared to the control group. By measuring vitamin-D and D-Dimer levels in PCa patients and control group, it will be investigated whether these parameters can be used as a biomarker in PCa prognosis.

Material and Methods: The patient group of this study consisted of 42 male patients (71.30 ± 8.06 years), aged between 56 and 83, who were randomly selected from the patients who were diagnosed with postal cancer and had regular follow-ups from Erzurum and surrounding provinces to the Radiation Oncology Department of Atatürk University Research and Application Hospital. . The control group of the study consisted of 42 healthy male volunteers (64.46 ± 3.97 years), whose age range was between 58 and 72, living in Erzurum and without any chronic disease. Serum D-Dimer and vitamin-D parameters were measured in venous blood samples taken from prostate cancer patients and the control group after 10-12 hours of fasting, and the correlation between them was examined.

Results: When the mean age of prostate cancer patients and the control group were compared, no statistical difference was found ($p>0.05$). Serum vitamin-D concentrations were 13.18 ± 6.46 ng/mL in prostate cancer patients and 17.58 ± 5.71 ng/mL in the control group. Serum vitamin-D level in the patient group was lower than the control group ($p=0.001$). Serum D-Dimer concentrations were 1889.48 ± 983.15 ng FEU/mL in patients with prostate cancer and 418.00 ± 86.17 ng FEU/mL in the control group. Serum D-Dimer level in the patient group was higher than the control group ($p<0.05$).

Conclusion: As a result of this study, Vitamin-D levels in the patient group were lower than the control group, and serum D-Dimer levels were higher than the control group ($p<0.05$). No significant correlation was found between vitamin-D and D-Dimer in PCa patients ($r: -0.073$; $p>0.05$).

Key Words: D-Dimer, prostate cancer, Vitamin-D

KISALTMALAR DİZİNİ

AR	: Androjen Reseptörü
BPH	: Prostat Hiperplazisi
CEA	: Karsino Embriyonik Antijen
DHT	: Dihidrotestosteron
Fpg	: Prostaglandin F
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
GIS	: Gastrointestinal Sistem
kg / m²	: Kilogram / metrekaare
mAPK	: Mitojenle Aktivite Protein Kinaz
ng FEU / mL	: Nanogram Fibrinojen Eş Değer Brimi / Mililitre
ng / dL	: Nanogram / Desilitre
ng / mL	: Nanogram / Mililitre
PCa	: Prostat Kanseri
PEC	: Prostat Epitel Hücreleri
PG	: Prostaglandin
PTH	: Parathormon
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RXR	: Retinoid X Reseptörü
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
tPSAv	: PSA hızı
UVB	: Ultraviyole Işınları (Güneş ışını)
VDBP	: Vitamin-D Bağlayıcı Proteini
VDR	: Vitamin-D Reseptörü
VDY	: Vitamin-D Yetersizliği
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Hipofiz Kontrolü Altında Testosteron ile Androjen Reseptörü Üretimi.....	6
Şekil 2.2. Vitamin-D Genel Fonksiyonlar	7
Şekil 2.3. Vitamin-D Genel Biyosentezi	8
Şekil 2.4. Vitamin-D'nin D ₃ ve D ₂ İzofomları	8
Şekil 2.5. Vitamin-D'nin Alternatif Yol Biyosentezi.....	12
Şekil 2.6. Vitamin-D ile Hastalıkların İlişkisi	15
Şekil 2.7. Vitamin-D Eksikliği'nin Kansere İlişkisi.....	16
Şekil 2.8. Vitamin-D'nin Antikanser Özellikleri.....	19
Şekil 2.9. Vitamin-D Metabolizmasının Kanserde Düzensizliği	21
Şekil 2.10. D-Dimer Formu.....	25
Şekil 2.11. D-Dimer Testleri	26
Şekil 3.1. ROCHE- Elecsys total II cobas e 801 (Vitamin-D Ölçüm Cihazı).....	31
Şekil 3.2. Siemens İmmulite 2000 XPI (D-Dimer Ölçüm Cihazı).....	32
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun serum vitamin-D konsantrasyonları.....	38
Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları	39
Şekil 4.3. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları.....	40
Şekil 4.4. Hasta grubunun D-Dimer ve Vitamin-D konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde D-Dimer ve Vitamin-D arasındaki korelasyonun dağılım grafiği	42
Şekil 4.5. Hasta grubunun PSA ve Vitamin-D konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde PSA ve Vitamin-D arasındaki korelasyonun dağılım grafiği	42

Şekil 4.6. Hasta grubunu PSA ve D-Dimer konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde PSA ve D-Dimer arasındaki korelasyonun dağılım grafiği.....	43
--	----



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler	30
Tablo 3.2. Vitamin-D ve D-Dimer Ölçümünde Kullanılan Kit ve Cihazlar	31
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması	36
Tablo 4.2. Hastalıkların Evrelerine Göre Metastaz Durumu	37
Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Vitamin-D Konsantrasyonları.....	37
Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları.....	38
Tablo 4.5. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları	39
Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum vitamin-D ve D-Dimer Konsantrasyonları	40
Tablo 4.7. Hasta Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu	41

1. GİRİŞ

Prostat bezi, mesanenin altında ve alt karın bölgesinde yer alan idrar yolunu tamamen saran ceviz büyüklüğünde bir organdır. Erkek üreme sisteminde testosteron hormonunun salgılanması ve sperm hücrelerinin canlılığını ve hareketliliğini korumakla görevli semen üretimi, prostat bezinin önemli fonksiyonlarından. Toplumda yaş ilerlemesi ile ortaya çıkan iyi huylu (benign) prostat büyümesi bezin adı olan prostat ismiyle bilinmektedir. Prostat kanseri (PCa), erkek üreme sisteminin parçası olan prostat bezindeki hücrelerin anormal ve kontrol edilemeyen bir şekilde çoğalması sonucunda ortaya çıkan kötü huylu tümörler olarak adlandırılmaktadır. Dünya genelinde orta yaş ve üzerindeki erkek popülasyonlarının büyük bir kısmını etkileyen bir rahatsızlık olan PCa'da vakaların %60'ı 65 yaş üstü kişiler oluşturmaktadır.¹

Vitamin, vücuda alınan besinler veya takviye olarak dışardan alınması elzem olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin-D'nin dokuda üretilerek kan dolaşımına karışması, diğer dokular ile regüle edilmesi nedeniyle vitaminden çok steroid benzeri bir hormon olarak ifade edilir.² Normal koşullarda insan vücudundaki vitamin-D'nin %80'e yakın oranı güneş ışınlarının etkisi ile elde edilir. Bu oluşan etki mevsimler, ülkenin yer aldığı enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı, hava kirlilik düzeyi, giyinme şekli, deri pigmentasyonu, deriye sürülen koruyucu kremler gibi durumlara bağlı olarak değişir.³

Son zamanlardaki araştırmalar, vitamin-D'nin kanser, kalp hastalığı, kırıklar ve düşmeler, otoimmün hastalıklar, tip-2 diyabet ve depresyona karşı olası rolünü desteklemektedir.⁴ vitamin-D eksikliğinin PCa'nın başlama ve ilerleme riskini arttırdığı varsayılmıştır.⁵ Aslında, coğrafi çalışmalardan elde edilen sonuçlar, güneş radyasyonu seviyesi ile PCa mortalitesi arasında ters bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.^{6, 7} vitamin-D'nin ana kaynağı deride UVB'nin (Ultraviyole Işığı) neden olduğu

fotobiyosentezdir. Bununla birlikte, vitamin-D'nin PCa etiyolojisindeki rolüne ilişkin epidemiyolojik çalışmalar tartışmalıdır.^{8, 9} Deneysel ve in vitro çalışmalar, vitamin-D'nin hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve prostat da dahil olmak üzere birçok hedef organda hücre farklılaşmasını indüklediğini ve etkinin VDR (Vitamin-D Reseptörü) aracılığıyla olduğunu göstermektedir.¹⁰ Coğrafi kaynaklı, vaka kontrol ve kohort çalışmalarında güneş ışığının prostat, meme, yumurtalık ve kolon kanseri ölüm oranı veya insidansı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{11, 12} Serum seviyeleri ve diyetteki vitamin-D, kolorektal kanser ve PCa risklerinin azalmasıyla ilişkili olduğu da saptanmıştır.¹³

D-Dimer, tam kanda veya plazmada ölçülebilen, fibrinin parçalanma ürünüdür ve D-Dimer seviyesi fibrinoliz aktivasyonunun bir sonucudur.¹⁴ D-Dimer proteini iki tane D fragmentinden oluştuğu için D-Dimer olarak adlandırılmıştır.¹⁵ Fibrin pıhtısına özgü bir yıkım ürünü olup, fibrin kararlılığının duyarlı ve güvenilir bir belirteçidir.¹⁶ Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılı yıkımı bir denge halindedir ve hemostazda anahtar rol oynar. Sağlıklı bireylerde dolaşımda düşük D-Dimer seviyeleri bulunurken, tromboz ile ilişkili durumlarda yüksek seviyeler bulunur.¹⁷

Kanserli hastalarda artmış tromboz riski görülmektedir ve dolayısıyla D-Dimer seviyelerinde artış gözlenmektedir. Yüksek düzeyde D-Dimer, beyin tümörleri, lenfomalar, meme, akciğer, mide, kolorektal, pankreas ve prostat kanserleri olan hastalarda artan ölüm riski ile ilişkili bir prognostik faktördür.^{18, 19}

Çalışmamızın Gerekçesi ve Amacı; Epidemiyolojik çalışmalar düşük vitamin-D düzeyinin kanser ile ilgili mekanizmasını tam olarak açıklamamıştır. PCa ile D-Dimer arasında da bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda açık değildir. Vitamin-D ile D-Dimer arasındaki korelasyon da tam olarak aydınlatılmış değildir. Çalışmamızda,

prostat kanserli hastalarda vitamin-D seviyeleri ve D-Dimer seviyelerine bakılmak suretiyle aralarındaki ilişki araştırılmaktadır. Bu çalışmanın ana amacı prostat kanserli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda vitamin-D ile D-Dimer arasındaki ilişkiyi açıklamak ve hastalığın prognozunda D-Dimer'ın bir biyobelirteç olarak kullanılıp/kullanılamayacağı araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Tanım

PCa bir adenokarsinom olarak sınıflandırılır, Prostat bezinin meni salgılayan hücrelerinin anormal hücrelere (tümör hücreleri) dönüşmesiyle başlar. Glandüler tümör, prostat bezinin periferik bölgesinde en sık görülen tümördür. Başlangıçta PCa, küçük kanser hücrelerinin sağlıklı prostat bezlerinde sınırlı kalmasıyla başlar, İlerleyen evrede metastaz sonucu lenf sistemine, kemiklere ve diğer bölgelere yayılır.²⁰ Ayrıca kalıtsal faktörler, diyet, enflamasyon, yaşam tarzı, enfeksiyöz ajanlar ve benzeri faktörler prostat malignitesinin ilerlemesini hızlandıran etmenlerdir. Bu unsurlar, hastalığın seyrini tanı, teşhis ve tedavi yönünden etkileyebilmektedir.²¹

2.1.2. Tanı

PCa'da tanı 3 ana başlıkta değerlendirilebilir;

- Fiziksel Tanı Yöntemleri
- Laboratuvar Klinik Tanı Yöntemleri
- Biyopsi Tanı Yöntemleri

2.1.2.1. Laboratuvar Klinik Tanı Yöntemleri

PCa'da laboratuvar ortamında klinik olarak tanı yapılırken farklı markerlar, hormonlar ve faktörler kullanılmaktadır.

PSA (Prostat Spesifik Antijeni)

PSA, tek bir kan testi ile olası bir PCa teşhisi için hasta erkek bireyi taramak için hızlı ve uygun maliyetli bir testtir. Pek çok ülkede, PSA testi hekimler tarafından 50 yaş üstü erkeklerde tüm hastalıklar için standart bir test olarak istenmektedir.²²

PSA, prostat sekresyonunun birincil ürünüdür.²³ PSA molekülü, 240 amino asit içeren bir glikoproteindir. PSA'nın moleküler ağırlığı 34 kDa'dır. PSA geni, XIX

kromozomda, pankreas ve glandüler kallikrein (hK1 ve hK2) yakınında bulunur. PSA sentezi testosteron, adrenal androjen ve DHT (dihidrotestosteron) tarafından etkilenir.²⁴ Prostat dokularındaki ortalama PSA konsantrasyonu, doku gramı başına 15 mg'dır. Bununla birlikte, PSA ekspresyonu BPH (İyi Huylu Prostat Hiperplazisi)'nin epitel hücrelerinde en yüksek, normal ve alt epitel hücrelerinde hafiftir.²⁵

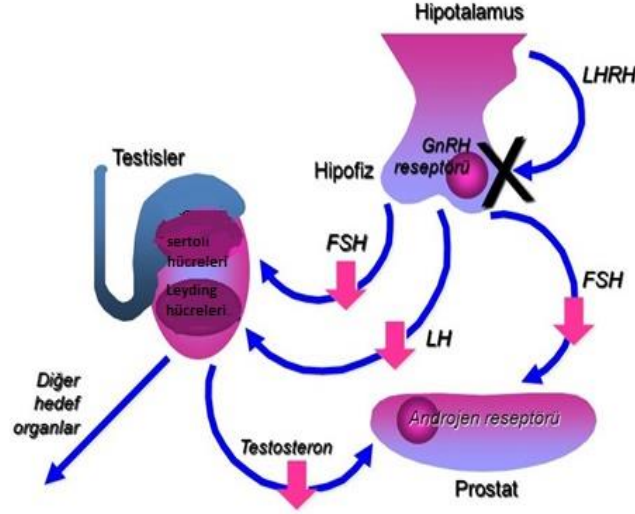
PSA, PCa'nın saptanmasına yardımcı olmak ve tedavi etkilerini izlemek için kullanılır. Enflamasyon ve BPH gibi bazı malign olmayan durumlarda PSA düzeylerinin biyopsiye neden olabileceği bir gerçek olsa da, bu durumlar çok nadirdir.²⁶ Saptamaya yardımcı olmak için, genel tPSAv (PSA hızı) bir öngörücü olarak önerilir. Çok sayıda çalışma, artan tPSA hızlarının PCa gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Çok sayıda rapor, tedaviden önce PSA'da hızlı bir artışın agresif hastalığın göstergesi olduğunu göstermiştir.²⁷

PSA konsantrasyonları mililitre başına nanogram (ng/mL) cinsinden ifade edilir. Bazı kaynaklar PSA düzeyinin 4 ng/mL'den düşük olmasını normal kabul etse de, bazı kaynaklar ise 2,5'ten yüksek değerlerin anormal olduğuna inanmaktadır.²⁸

Testosteron Hormonu

Testosteron, cinsiyet hormonlarının yetersizliğini teşhis etmek için kullanılabilen bir steroid hormondur; yüksek testosteron seviyeleri, PCa da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. Testosteronun yenidoğan döneminde spermatogenik kapasite ve fallus gelişiminin belirlenmesinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Testosteron seviyeleri ergenlik döneminde hızla yükselir. 30 yaş ve üzeri için yapılan araştırmalar, sağlıklı erkeklerde testosteron düzeylerinin yılda yaklaşık 3,2 ila 3,5 ng/dL azalmaya başladığını göstermektedir.^{29, 30} Testosteron prostat hücre büyümesi üzerindeki etkisi nedeniyle PCa hücrelerini de besler ve tümör kütlelerini büyümeye devam ettirir. Tümörün büyümesinin neden olduğu prostat dokusu kütleindeki artış, testosteron

düzeylerinde de artışa neden olmaktadır. Bu nedenle, bir hastanın testosteron düzeylerinin incelenmesinin, PCa olup olmadığını ve ne kadar büyük olduğunu belirlemek için yararlı bir yol olduğu varsayılmaktadır.³¹ Şekil 2.1. de Testosteron ve Androjen üretimi gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Hipofiz Kontrolü Altında Testosteron ile Androjen Reseptörü Üretimi

FSH (Folikül Uyarıcı Hormon)

FSH iki polipeptit (alfa ve beta) içerir. FSH, glikoprotein hormon ailesinin bir parçasıdır ve yapı olarak Lüteinleştirici hormon, tiroid uyarıcı hormon ve koryonik gonadotropin gibi aile üyelerine benzer. PCa tanısında Testosteron ve PSA seviyeleriyle korele bir şekilde yardımcı olur. Bu hormonların alfa alt biriminde 96 amino asit bulunurken, beta alt biriminin boyutu değişiklik gösterir.³²

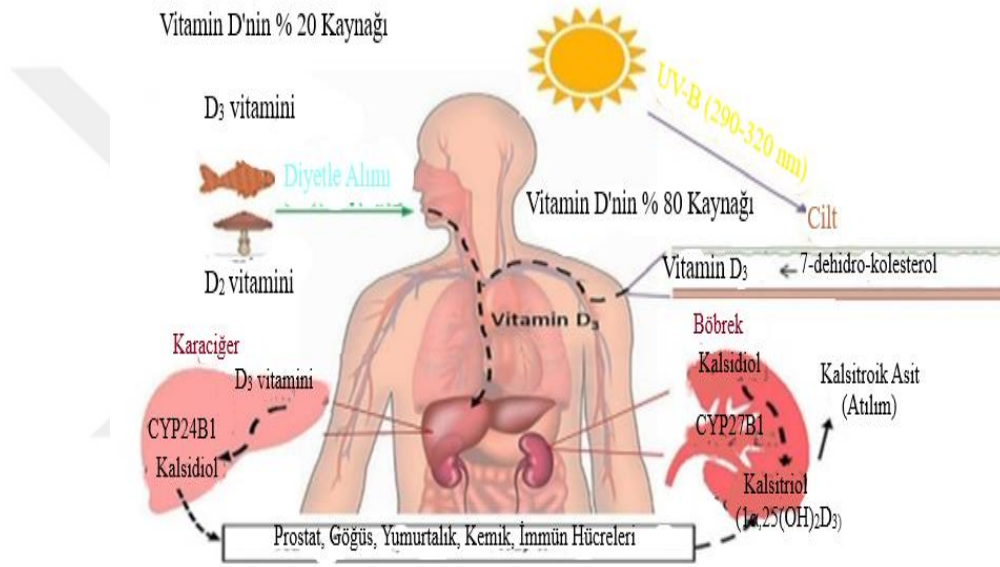
Growth Differentiation Factor-15 (Büyüme Farklılaşma Faktörü-15)

GDF-15, PCa gibi çok farklı insan kanseri türlerinde güçlü bir şekilde ifade edilir. Bununla birlikte, kanserin patofizyolojisindeki rolü bugüne kadar gizemli kalmıştır. GDF-15'in ekspresyonu ile tümörün fazı veya kanser sonuçları arasındaki

ilişki çok faydalıdır, belki GDF-15 gelecekte PCa'nın saptanması için önemli bir biyobelirteçtir.³³

2.2. Vitamin-D

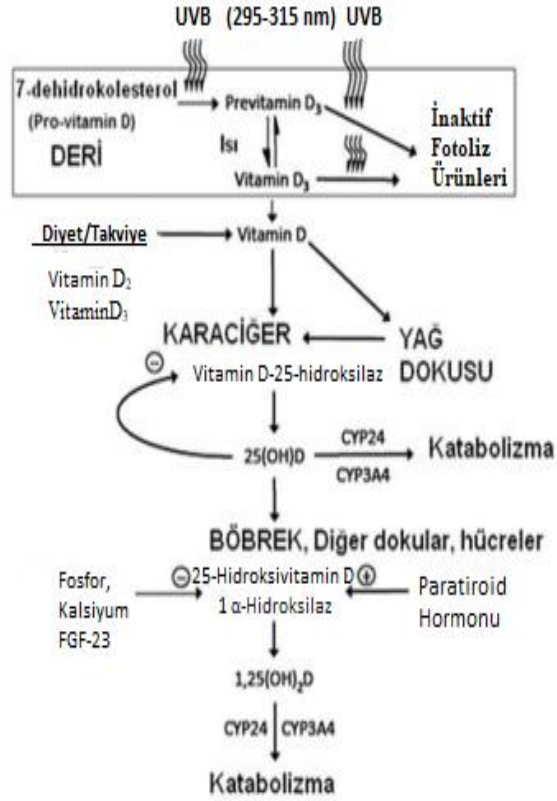
Vitamin-D, yağda eriyen vitaminler arasında bulunan ve hormon benzeri fonksiyonları olan sterol grubudur. vitamin-D'nin bilinen en önemli etkisi kemik sağlığı ve kalsiyum homeostazi üzerinedir.³⁴ Vitamin genel fonksiyonları Şekil 2.2. de gösterilmiştir.³⁵



Şekil 2.2. Vitamin-D Genel Fonksiyonlar

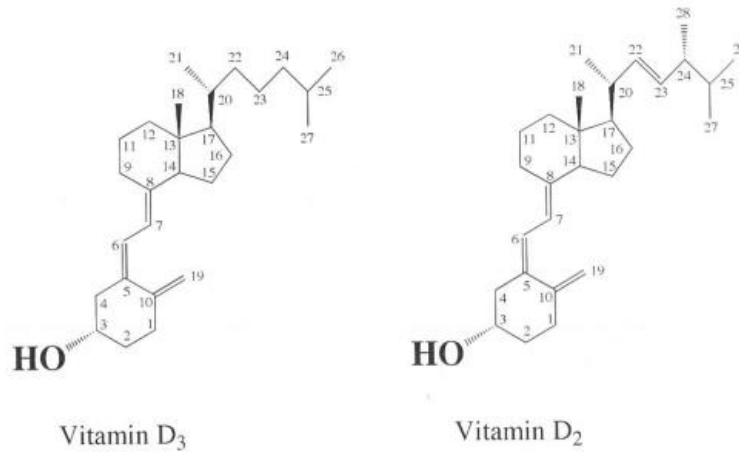
2.2.1. Vitamin-D Biyosentezi

Vitamin-D biyosentezi iki yolla oluşabilmektedir. Bunlardan bir tanesi klasik yol iken diğeri de alternatif yoldur. Vitamin-D genel biyosentezi Şekil.2.3. de özetlenmiştir.³⁶



Şekil 2.3. Vitamin-D Genel Biyosentezi

Klasik Yol: Vitamin-D'nin iki ana izoformu vardır, D₂ vitamini (ergokalsiferol) ve D₃ vitamini (kolekalsiferol)'dir.^{37, 38} Vitamin-D izoformları Şekil 2.4. gösterilmiştir.³⁹



Şekil 2.4. Vitamin-D'nin D₃ ve D₂ İzoformları

D₂ vitamini bitkilerde, mayalarda ve mantarlarda UVB radyasyonu ile ergosterolden sentezlenir ve mantarlar gibi bitki kaynaklı gıdaları içeren bir diyetle alınabilir. D₃ Vitamini, derinin epidermisinde UVB radyasyonu ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve hayvan kaynaklı gıdalardan oluşan bir diyetle de alınabilir. Diyet veya deri kaynaklı vitamin-D (hem D₂ hem de D₃ vitamini) dolaşımında vitamin-D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır ve önce karaciğere iletilir. Karaciğerde, vitamin-D 25-hidroksilaz (CYP2R1 ve CYP27A1 enzimleri) tarafından serumda vitamin-D'nin ana dolaşım formu olan 25(OH)D'ye (kalsidiol) metabolize edilir.^{40, 41} 25(OH)D ayrıca 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) tarafından esas olarak böbreğin proksimal tübülünde 1,25-dihidroksivitamin-D [1,25(OH)₂D, kalsitriol]'e metabolize edilir. 1,25-dihidroksivitamin D, vitamin-D'nin biyolojik olarak en aktif formudur.^{40, 41} Kalsitriol daha sonra dolaşıma girer ve VDBP'ye bağlandıktan sonra, vitamin-D'nin sırasıyla kalsiyum ve fosfat emilimini, mobilizasyonunu ve reabsorbsiyonunu düzenlediği bilinen bağırsak, kemik ve böbrek gibi hedef dokulara verilir.³⁷ Üretildikten sonra kalsidiol ve kalsitriol seviyeleri, hem kalsidiol hem de kalsitriolün C-24 ve C-23'te hidroksilasyonunu katalize eden birincil vitamin-D inaktive edici enzim olan 24,25(OH)D hidroksilaz (CYP24A1) tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. 24-hidroksilaz yolu biyolojik olarak aktif olmayan safra ile atılan kalsitroik asit üretirken, daha az bilinen 23-hidroksilaz yolu 1,25-26,23 lakton üretir ve bunun CYP24A1 kataliziyle görece aktivitesi türler arasında farklılık gösterir.^{40, 41} Hedef dokularda kalsitriol, ligandla aktive olan transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan ve çeşitli biyolojik fonksiyonları içeren hedeflerin hem genomik hem de genomik olmayan düzenlemesini indükleyen VDR 'ye bağlanır.^{42, 43}

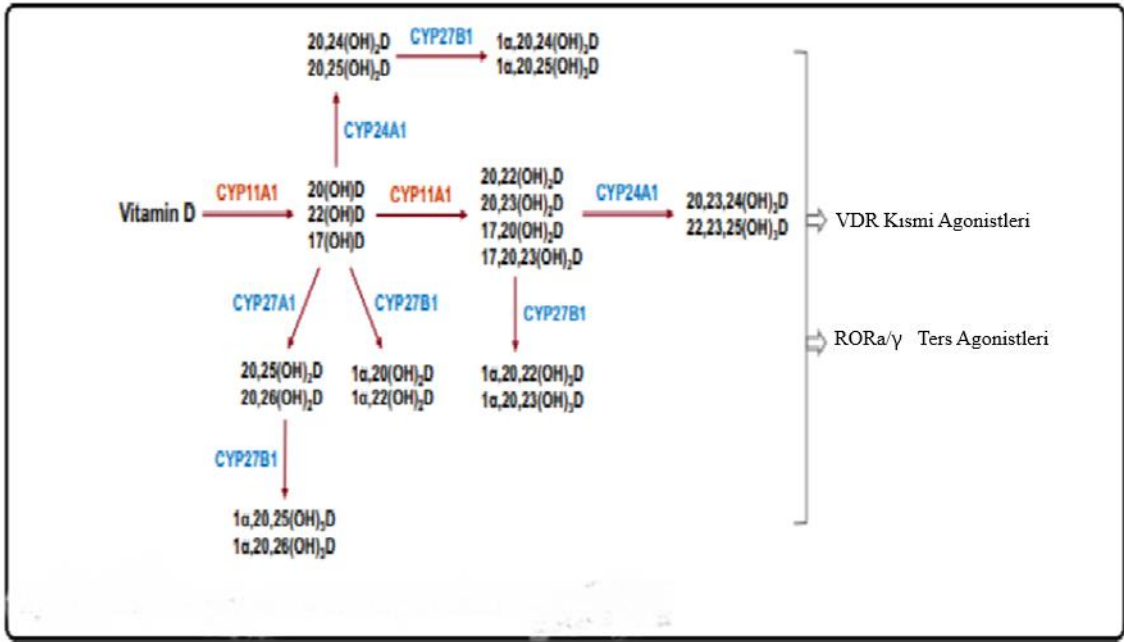
Genomik yolda kalsitriol; VDR'nin fosforilasyonunu, retinoid-X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyonu ve ardından kompleksin nükleer translokasyonunu

destekleyen sitosolik VDR'ye bağlanır.⁴⁴ Kalsitriol-VDR-RXR kompleksi, hedef genlerinin promotör bölgesindeki VDR'ye bağlanır ve hedef genlerin mRNA ekspresyonunu düzenlemek ve kalsiyum ve fosfat metabolizması dahil olmak üzere çeşitli işlevlerini düzenlemek için transkripsiyonel ko-aktivatörleri veya ko-baskılayıcıları alır. Yakın tarihli bir çalışma, otofaji adaptör proteini p62/SQSTM1'in hepatik satellit hücrelerde VDR ve RXR'ye doğrudan bağlanarak VDR-RXR kompleksinin heterodimerizasyonunda ve hedef genlere alınmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir.⁴⁵

Genomik olmayan yolda kalsitriol, 1,25D-membran-ilişkili, hızlı tepki veren steroid bağlayıcı protein (1,25D-MARRS) olarak tanımlanan zara bağlı VDR'ye bağlanır; Bu etkileşim daha sonra belirli fenotipik fonksiyonlarda yer alan hücre içi sinyal molekülleri ile doğrudan protein-protein etkileşimi yoluyla kalsiyum ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyali dahil olmak üzere hücre sinyal yollarında akut değişikliklere neden olur.^{42, 46}

Alternatif Yol: Son zamanlarda, sitokrom P450 yan zincir parçalama (P450_{scc}) enzimi olarak da bilinen CYP11A1 aracılığıyla alternatif bir vitamin-D metabolizması yolu bildirilmiştir.⁴⁷⁻⁴⁹ Alternatif yol biyosentezi Şekil 2.5. de özetlenmiştir.⁵⁰ Başlangıçta CYP11A1'in, C-22 ve C-20'de kolesterolün hidroksilasyonunu indükleyerek, ardından C-20 ve C-22 arasındaki bağın bölünmesiyle, steroid hormonlarının ortak öncüsü olan Pregnenolon'u üreterek, steroidojenik organlarda steroidojenezin ilk hız sınırlayıcı adımını katalize ettiği bilinmektedir.⁵¹ Bununla birlikte, CYP11A1 enzimi, cilt ve gastrointestinal (GIS) sistem gibi periferik dokularda eksprese edilmesi ve vitamin-D'nin enzim için kolesterole alternatif bir substrat olduğunun bulunmasıyla yeni bir vitamin-D metabolize edici enzim olarak ortaya çıkmıştır.^{52, 53} vitamin-D'nin CYP11A1 aracılı metabolizması, yan zincirin bölünmesi

olmadan ağırlıklı olarak C-20 veya C-22'de sıralı hidroksilasyonu içerir. CYP11A1 tarafından tek bir hidroksilasyondan kaynaklanan ana vitamin-D metabolitleri arasında 20(OH)D, 22(OH)D ve 17(OH)D bulunur.⁴⁷ Bunlar ayrıca 20,23(OH)₂D, 20,22(OH)₂D, 17,20(OH)₂D ve 17,20,23 (OH)₃D oluşturmak için CYP11A1 tarafından hidroksillenir. Bu yolun ana ürünü olan 20(OH)D, CYP27A1 ve CYP24A1 için bir substrat görevi görebilir, CYP27A1 onu C-25 veya C26'da hidroksile eder ve CYP24A1, C-24 veya C-25'te hidroksile eder. Bu ürünler, CYP11A1 tarafından yönlendirilen metabolik yol tarafından üretilen son vitamin-D metaboliti olan 17,20,23(OH)₂D hariç, karşılık gelen trihidroksi- vitamin-D metabolitlerini üreten CYP27B1 tarafından C-1 α 'da ayrıca hidroksillenebilir. Toplamda, bu alternatif metabolik yolun 21'den fazla vitamin-D hidroksimetaboliti üretebileceği tahmin edilmektedir.⁴⁷ 20(OH)D ve hidroksi metabolitleri gibi CYP11A1 ürünleri, deri hücrelerinde kalsitriol ile karşılaştırılabilir veya ondan daha iyi anti-proliferasyon, farklılaşma ve anti-inflamasyon özellik gösterir.^{54, 55} Ayrıca, bu metabolitler UVB'nin neden olduğu DNA hasarına ve oksidatif strese karşı savunma mekanizmalarını güçlendirir ve daha da önemlisi, hücre hattına bağlı bir şekilde antikanser özellikleri ortaya çıkarır.⁵³ 20(OH)D ve 20,23(OH)₂D gibi CYP11A1 ürünlerinin kısmi veya taraflı VDR agonistleri olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. Örneğin bu metabolitler, normalde kalsitriol tedavisine yanıt olarak görülebilen VDR'yi aktive eden farmakolojik konsantrasyonlarda kalsemik etkilere veya CYP24A1 ekspresyonuna neden olmaz.



Şekil 2.5. Vitamin-D'nin Alternatif Yol Biyosentezi

VDR'ye ek olarak, ligand bağımlı transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör ailesinin üyeleri olan retinoid ile ilişkili reseptörlerin (RORα, RORγ) α ve γ izoformlarının, CYP11A1'den 20(OH)D ve 20,23(OH)D olarak türetilen vitamin-D metabolitleri için yeni reseptörler olarak işlev gördüğü gösterilmiştir.^{56, 57} ROR'lar, immün ve metabolik yollar dahil olmak üzere birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde anahtar rol oynar ve kanser, otoimmün hastalıklar ve metabolik sendrom gibi birçok patolojide yer alır.⁵⁷ CYP11A1'den türetilen vitamin-D metabolitleri, transkripsiyonel aktivitelerini inhibe eden RORα ve RORγ'nın ters agonistleri olarak işlev görür. Örneğin, 20(OH)D ve 20,23(OH)D, sırasıyla Bmal1 ve G6Paz gibi RORα ve RORγ hedef genlerinin transkripsiyonunu baskılayabilir. Bu nedenle, vitamin-D'nin pleiotropik ve çeşitli etkileri, yalnızca kalsitriol-VDR yolunun etkilerine değil, aynı zamanda CYP11A1'den türetilen vitamin-D metabolitleri-VDR veya -RORα/γ yollarının etkilerine de bağlanabilir.

Klasik Vitamin-D metabolizmasının hormonal regülasyonu; Kalsitriol, bir hormon olarak, vitamin-D metabolizmasını negatif geri bildirim mekanizmasında sıkı

bir şekilde düzenler.^{58, 59} Önemli olarak, vitamin-D etkisizleştirici enzim CYP24A1, kalsitriol-VDR-RXR kompleksinin güçlü transkripsiyonel hedefleri arasındadır. CYP24A1'in promotör bölgesi, kalsitriol tarafından CYP24A1'in güçlü indüksiyonunu sağlayan, transkripsiyonel başlangıç bölgesinin yaklaşık 150 ve 250-bp yukarısında iki VDRE içerir.⁶⁰ Ayrıca kalsitriol, histon H4 asetiltransferazları ve RNA polimeraz II'yi insan CYP24A1 geninin yaklaşık 50 ila 70 kb aşağısındaki bir bölgeye alarak CYP24A1 ekspresyonunu da indükleyebilir.⁶¹ Böylece, kalsidiol ve kalsitriol seviyeleri, böbrekte kalsitriol kaynaklı CYP24A1 ekspresyonu ile sıkı bir şekilde düzenlenebilir. Kalsitriol ayrıca promotör bölgesinin epigenetik modifikasyonlarını içeren karmaşık mekanizmalar yoluyla böbrekte CYP27B1'in transkripsiyonunu da inhibe eder.⁶²

Vitamin-D metabolizması ayrıca kalsiyum ve fosfat dengesinin korunmasında önemli roller oynayan iki hormon, paratiroid hormonu (PTH) ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) tarafından düzenlenir.⁶³⁻⁶⁵ PTH, paratiroid hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen kalsiyum algılayan reseptörler (CaSR'ler) tarafından algılandığı gibi, düşük serum kalsiyum seviyelerine yanıt olarak paratiroid bezi tarafından salgılanır.⁶⁴ PTH, kalsitriol üretiminde artışa yol açan nükleer reseptör NR4A2'ye bağlı transkripsiyonun artması veya cAMP'ye bağlı transkripsiyonun artması gibi mekanizmalarla CYP27B1'in renal ekspresyonunu uyarır.^{66, 67} Artan kalsitriol, CYP24A1 ekspresyonunu indükleyerek kendi yıkımını indükleyebilmesine rağmen, PTH, kalsitriol seviyelerini böbrekte cAMP-PKA yolunun aktivasyonu yoluyla CYP24A1 mRNA'nın parçalanmasını indükler.^{68, 69} Sürekli kalsitriol indükleyicisi ile ortaya çıkan yüksek kalsiyum seviyeleri negatif geri besleme mekanizması olarak paratiroid bezindeki CaSR'lere bağlanarak PTH salgılanmasını negatif olarak düzenleyebilir.⁷⁰ FGF-23, hem yüksek serum fosfat hem de kalsitriol seviyelerine yanıt olarak osteoblastlar ve osteositler tarafından salgılanır. FGF-23, hücre zarlarında FGF

reseptörü-Klotho komplekslerine bağlanarak proksimal renal tübüllerin apikal zarlarında bulunan sodyum-fosfat kotransporter 2'nin (NPT2) ekspresyonunu inhibe ederek fosfat atılımını kolaylaştırır. Ek olarak FGF-23, böbrekte CYP24A1 ekspresyonunu uyarırken CYP27B1 ekspresyonunu inhibe ederek serum kalsitriol düzeylerini azaltır.⁷¹⁻⁷³

2.2.2. Vitamin-D Yetersizliği (VDY)

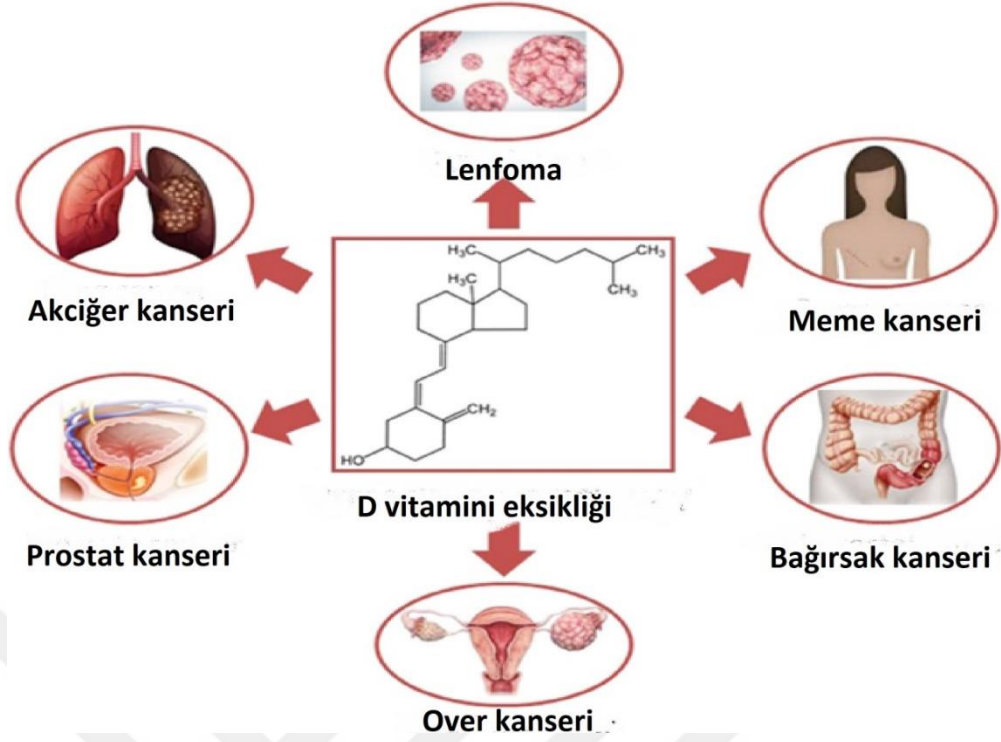
Serum vitamin-D seviyesinin 21–29 ng/mL aşağısında olması durumu vitamin-D yetersizliği (VDY) olarak tanımlanmıştır.^{74, 75} VDY birçok hastalıkla ilişkilendirildiği gibi çeşitli lenfoma ve kanser çeşitleriyle de ilişkilendirilmiştir, bu ilişki hem Şekil 2.6. da hemde Şekil 2.7. de gösterilmiştir.^{76, 77} Çocuklar, gençler ve orta yaşlı yetişkinler dünya çapında VDY ve eksiklik açısından eşit derecede yüksek risk altındadır. VDY, Avustralya, Orta Doğu, Hindistan, Afrika ve Güney Amerika'da yaygındır.⁷⁸ Doğum öncesinde vitamin-D ile birlikte kalsiyum takviyesi alan hamile ve emziren kadınlar VDY için yüksek risk altındadır.⁷⁹ Çocuklar ve yetişkinler için ana vitamin-D kaynağı doğal güneş olduğundan dolayı Vitamin-D yetersizliğinin başlıca sebebi güneş ışığına maruz kalmamaktır.^{80,81, 82} Güneşten koruyucu bir güneş kremi kullanmak derideki vitamin-D sentezini %95'ten fazla azaltır.⁸³ Doğal olarak koyu cilt tonuna sahip insanlar doğal güneş korumasına sahiptir ve beyaz ten tonuna sahip bir kişi ile aynı miktarda vitamin-D sentezleyebilmesi için en az üç ile beş kat daha uzun süre güneş ışığına maruz kalmaları gerekir.^{84, 85} Vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²'den fazla olan obez bireylerde VDY tespit edilmiştir.⁸⁶ VDY için yüksek risk grupları şunlardır: Yağ emilim bozukluğu olanlar ve obez hastalar bunlar sıklıkla yağda çözünen vitamin-D'yi ememezler, nefrotik sendromlu hastalar idrarda vitamin-D bağlayıcı proteine bağlı vitamin-D'yi kaybederler. Kronik granülom oluşturan bozukluklar (sarkoidoz, tüberküloz ve kronik mantar enfeksiyonları), bazı lenfomalar ve 25(OH)D

metabolizmasını $1,25(\text{OH})_2\text{D}'$ ye yükselten primer hiperparatiroidizmi olan hastalar da VDY için yüksek risk altındadır.^{87, 88}



Şekil 2.6. Vitamin-D ile Hastalıkların İlişkisi

VDY klinik olarak, kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasında anormalliklere neden olur. VDY, diyetle alınan kalsiyum ve fosfor emiliminde azalmaya neden olarak PTH düzeylerinde artışa neden olur.^{89, 90} Osteoklastik aktivitedeki PTH aracılı artış, lokal kemik zayıflığı odakları oluşturur ve genel bir azalmaya neden olur. Bu durum, osteomalazi, osteopeni ve osteoporoz ile sonuçlanır. Kemikte kalsiyum ve fosfor düşüklüğü, kalsiyum-fosfor hidroksi apatitlerinin oluşumunu azaltır ve bu durum, iskelette mineralizasyon kusuruna neden olur.⁹¹ İskeletlerinde çok az mineral bulunan küçük çocuklarda, bu kusur, klasik olarak raşitizm olarak bilinen çeşitli iskelet şekil bozukluklarına yol açar.^{92, 93} VDY ayrıca kas zayıflığına neden olur; etkilenen çocuklar ayakta durmakta ve yürümekte güçlük çekerken, yaşlılarda daha fazla sallanma ve daha sık düşme görülür, dolayısıyla kırık riskleri artar.^{94, 95}



Şekil 2.7. Vitamin-D Eksikliği'nin Kansere İlişkisi

2.2.3. Vitamin-D ve Kansere İlişkisi

Vitamin-D'nin kansere önleme ve tedavi etmedeki yararlı etkileri epidemiyolojik ve klinik öncesi çalışmalarda gözlemlendiğinden, antikanser etkilerini açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Bu mekanizmaların özeti Şekil 2.8. de gösterilmiştir.⁵⁰ Yapılan çalışmalar vitamin-D'nin kanserin başlangıcından metastaza ve hücre-mikroçevre etkileşimlerine kadar tüm tümörjenez sürecini düzenleyebileceğini göstermektedir. Bu mekanizmalar, çoğalma, farklılaşma, apoptoz, otofaji ve epitelyal-mezenkimal geçiş gibi hücre davranışlarının düzenlenmesini ve anjiyogenez, antioksidanlar, iltihaplanma ve bağışıklık sistemi gibi hücre-mikroçevre etkileşimlerinin modülasyonunu içerir.⁹⁶

Anti-inflamasyon, antioksidan savunma ve DNA hasarı onarımındaki rol;

Tümör başlangıcı, normal hücrelerde geri dönüşümsüz genetik mutasyonlar başlatan ve sonuç olarak transformasyonu indükleyen bir süreçtir. vitamin-D'nin anti-enflamatuar

ve antioksidan savunmalar ve DNA hasarı onarım süreçleri uygulayarak başlangıç aşamasını önlemede önemli bir rol oynadığı bazı çalışmalarla desteklenmektedir.⁷⁷

Anti-inflamasyon; Kronik inflamasyon, inflamasyon bölgesinde salgılanan reaktif oksijen türleri (ROS) ve sitokinler tarafından dokuların progresif yıkımı ve rejenerasyonu ile sonuçlanan düşük dereceli, uzun süreli bir inflamatuvar yanıttır. Kronik inflamasyonun, tümör oluşumunun başlamasına katkıda bulunan ana faktörlerden biri olduğu artık kabul görmektedir.⁹⁷ vitamin-D'nin en az dört mekanizma yoluyla anti-inflamatuvar etkiler gösterdiği bilinmektedir.

İlk olarak kalsitriol, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin (PG) reseptörlerinin ekspresyonunu ve PG'lerin degradasyonunu inhibe ederek proinflamatuvar yanıtlarda yer alan PG yolunu inhibe eder.⁹⁸ Prostat kanseri hücrelerinde kalsitriol, COX-2'nin ve PG reseptörleri ve FP (prostaglandin F)'nin ekspresyon seviyelerini azaltırken, EP2 (prostaglandin E2)'nin parçalanmasından sorumlu bir NAD⁺ bağımlı enzim olan 15 hidroksi-prostaglandin-dehidrojenazın (15-PGDH) ekspresyonunu artırır.⁹⁹ Ayrıca kalsitriol ile tedavi edilen meme kanseri hücrelerinde COX-2 mRNA ekspresyonunda ve PGE2 üretiminde azalma da bildirilmiştir.¹⁰⁰ Tutarlı bir şekilde, VDR'nin ifadesi, kötü huylu meme hücre hatları ve yumurtalık kanseri dokularında COX-2'ninkiyle ters orantılıdır ve bu, kalsitriol-VDR ekseninin COX-2'nin ifadesini ve PG'lerin üretimini baskılamadaki rolünü destekler.^{101, 102}

İkincisi, vitamin-D, p38 MAPK aracılı proinflamatuvar sinyal yolunu baskılayabilir. Hem normal prostat epitel hücrelerinde hem de prostat kanseri hücrelerinde kalsitriol, p38 MAPK'nin fosforilasyonunu ve aktivasyonunu önleyen MAPK fosfataz-5'in (MKP-5) ekspresyonunu indükleyerek IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder.¹⁰³

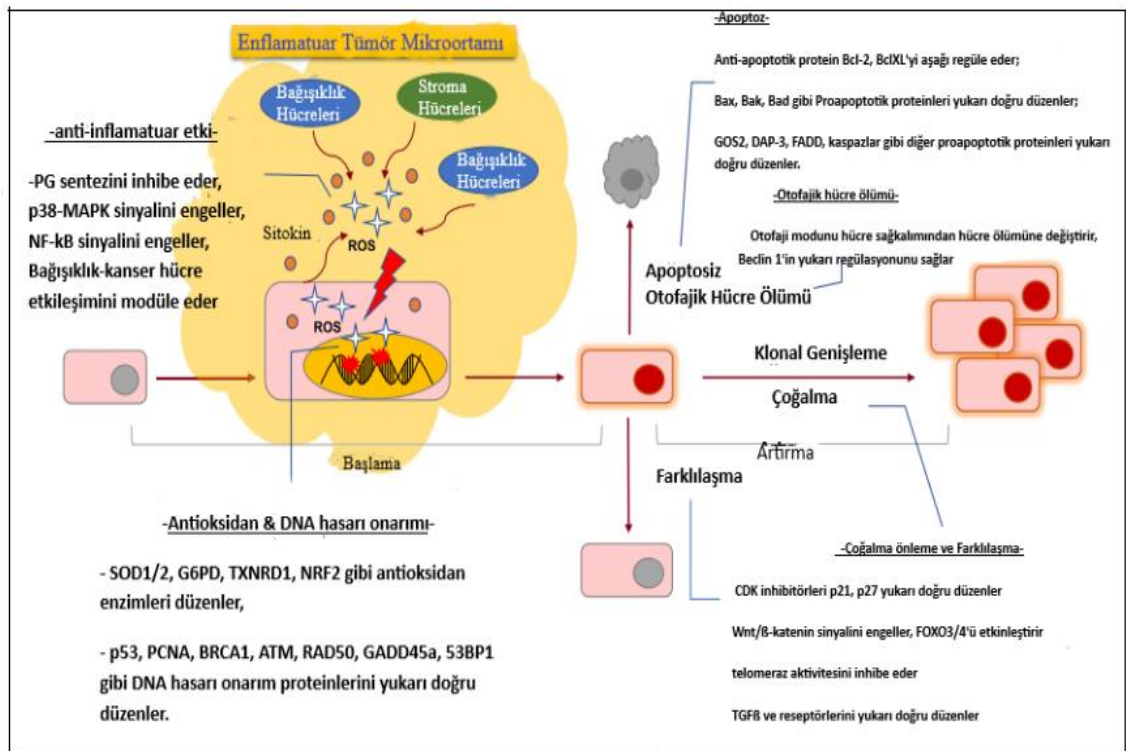
Üçüncüsü, kalsitriol, çeşitli mekanizmalar yoluyla nükleer faktör kappa B (NFκB) sinyal yolunu da inhibe edebilir. Kalsitriol, NFκB ve COX-2 ekspresyonunun inhibisyonuna yol açan bir protein kinaz B'nin modülatör proteini olan tioesteraz üst aile üyesi 4'ün (THEM4) yukarı regülasyonu yoluyla makrofajlarda hem protein kinaz B'nin hem de aşağı akış hedefi I kappa Bα'nın (IκBa) fosforilasyonunu baskılar.¹⁰⁴

Dördüncüsü, vitamin-D, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılamak için bağışıklık ve kanser hücreleri arasındaki etkileşimi düzenleyebilir. Periferik kan mononükleer hücreleri (PBMC'ler) ve kolon kanseri hücrelerinin kullanıldığı ortak kültür deneyleri, vitamin-D tedavisinin TNF-α, IL-6 ve daha az ölçüde IL-10 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini önemli ölçüde azalttığını ortaya çıkardı.¹⁰⁵

Antioksidan savunma ve DNA hasarı onarımı

ROS, DNA mutasyonunu, hücre proliferasyonunu ve aynı zamanda proinflamatuvar tepkileri de tetikleyen hücre ölümünü teşvik ederek tümör oluşumunun birçok yönünde önemli bir rol oynar. Bu nedenle, antioksidan savunma sistemlerini sürdürmek, tümör gelişimini önlemede kritik bir adım olmalıdır. vitamin-D'nin antioksidan savunmaları teşvik ederek oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarından koruyabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^{54, 106} İnsanlarda günlük vitamin-D takviyesinin, oksidatif DNA hasarını azalttığı ve vitamin-D'nin insanlarda oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına karşı koruyabileceğini düşündürmektedir.¹⁰⁷ ROS kaynaklı DNA hasarına karşı vitamin-D aracılı koruma, ROS detoksifikasyonunda yer alan çok sayıda enzimin ekspresyonunu indüklemedeki rolüne bağlanabilir. Kalsitriol, sırasıyla PEC (prostat epitel hücrelerinde)'lerde ve androjene duyarlı prostat kanseri hücrelerinde süperoksit dismutaz 1 (SOD1) ve 2'nin (SOD2) ekspresyonunu indüklemiştir.^{108, 109} Ayrıca kalsitriol, prostat ve meme kanseri hücrelerinde antioksidan işlevi için tioredoksini indirgeyen tioredoksin redüktaz 1 (TXNRD1) ve glutatyon için NADPH

üreten glukoz-6-fosfat dehidrojenazın (G6PD) ekspresyonunu indüklemiştir. Ayrıca Vitamin-D prostat ve yumurtalık kanseri hücrelerinde GSH ekspresyonunu indüklemiştir.^{110, 111} Vitamin-D, antioksidan kapasiteyi artırarak DNA hasarını önlemenin yanı sıra, DNA hasarı onarım süreçlerini de doğrudan düzenleyebilir.¹⁰⁶ Vitamin-D, anti-enflamatuar, antioksidan ve DNA hasar onarım fonksiyonlarını indükleyerek tümör başlangıç aşamasında genetik mutasyonları önlemek için kritik rol oynayabilir.



Şekil 2.8. Vitamin-D'nin Antikanser Özellikleri

Hücre proliferasyonu/farklılaşması ve Apoptoz/otofajideki rol; Başlangıç aşamasında belirlenmiş genetik mutasyonlara sahip hücrelerde bile vitamin-D, hücre çoğalmasının inhibisyonu, hücre farklılaşmasının indüklenmesi ve hücre ölümü yoluyla tümörün ilerleme aşamasını bloke ederek antikanser özellikleri ortaya çıkarmaya devam eder.

Hücre çoğalması ve farklılaşması

Kalsitriolün hem normal hem de kötü huylu hücrelerde çoğalma önleyici ve farklılaşma önleyici özellikler ortaya çıkardığı gösterilmiştir.¹¹² Kalsitriole ek olarak, 20(OH)D₃, 20(OH)D₂, 1,20(OH)₂D₃ ve 20,23(OH)₂D₃ gibi CYP11A1 tarafından üretilen yeni vitamin-D metabolitlerinin de hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Vitamin-D'nin anti-proliferatif özelliği, büyüme faktörlerinin, hücre döngüsünün ve sinyal yollarının düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok mekanizmaya aracılık eder. vitamin-D, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı protein 3 ve sikline bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri, p21 ve p27'nin ekspresyonunu arttırırken, CDK2'nin ekspresyonunu inhibe ederek IGF-1- ve IGF-2 uyarılmış hücre proliferasyonu ve hücre döngüsü ilerlemesinin inhibisyonuna yol açar.¹¹²

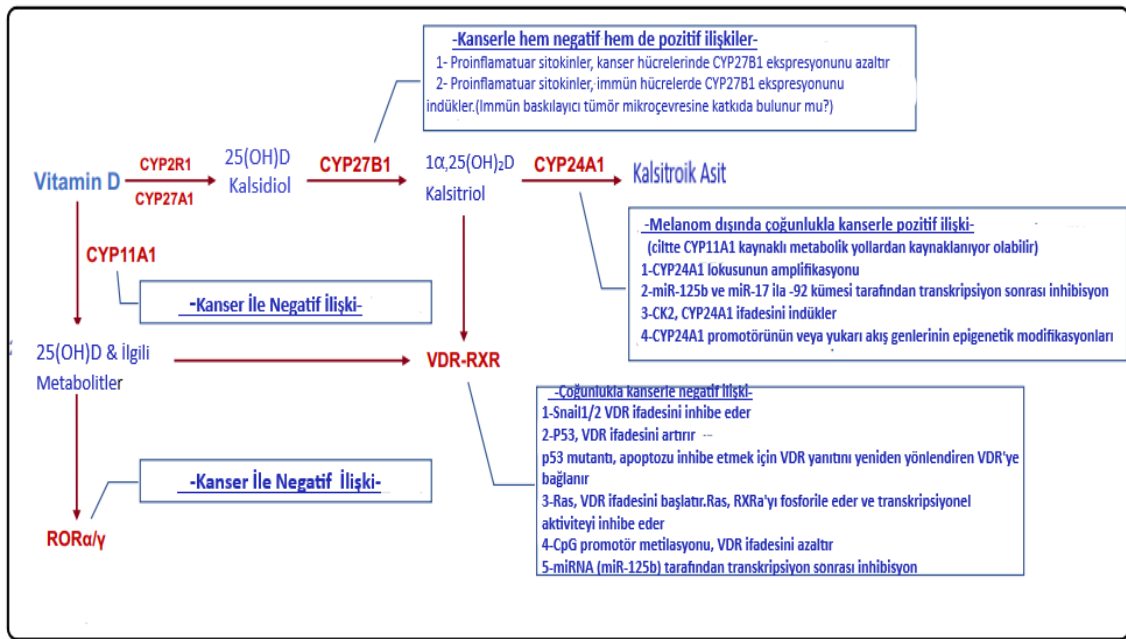
Apoptoz ve otofaji

Vitamin-D kaynaklı apoptoza esas olarak hem anti-apoptotik proteinler Bcl-2 ve Bcl-XL'nin aşağı regülasyonu, hem de proapoptotik proteinler Bax, Bak ve Bad'in yukarı regülasyonu aracılık eder. Otofaji, hem hücre sağkalımında hem de apoptozdan bağımsız hücre ölümünde kritik bir rol oynayan katabolik bir süreçtir. Vitamin-D'nin kanser hücrelerinde otofaji modunu hücre sağkalımından hücre ölümüne değiştirebileceği düşünülmektedir. Vitamin-D'nin, genellikle sitoprotektif otofajiye neden olan radyoterapiyi duyarlılaştıran sitotoksik veya sitostatik otofajiye ortaya çıkardığı gösterilmiştir.^{113, 114}

Kanserde Vitamin-D aktivitesinin düzensizliğinin rolü

Klasik olarak, kalsitriol üreten enzim CYP27B1'in böbrekte eksprese edildiği ve kalsitriol fonksiyonuna ve yıkımına aracılık eden VDR ve CYP24A1'in bağırsak, kemik ve böbrek gibi belirli hedef dokularda eksprese edildiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu proteinlerin böbrek veya hedef dokular dışındaki birçok dokuda yaygın

olarak eksprese edildiğini gösteren çalışmalarda vardır.^{10, 115} Dolayısıyla çoğu hücrenin vitamin-D hedefi olabileceği ve kalsitriol seviyelerinin dokuya özgü ince ayarlanmış işlevler uygulamak için yerel olarak düzenlenebileceği düşünülmektedir. Daha da önemlisi, vitamin-D aktivitesinin bu yerel düzenlemesi birçok kanser hücresinde düzensizdir ve bu da vitamin-D bazlı kanser tedavisine karşı dirence katkıda bulunur.^{59, 116} Vitamin-D'nin metabolik olarak kanserdeki düzensizliği Şekil 2.9. da gösterilmiştir.⁵⁰



Şekil 2.9. Vitamin-D Metabolizmasının Kanserde Düzensizliği

VDR/RXRα

VDR, çoğu hücre tipinde yaygın olarak eksprese edilir, ancak ekspresyon, birçok kanser tipinde farklılaşmama ve tümör ilerlemesi sırasında aşamalı olarak azalır. Cilt, meme, yumurtalık ve prostatın normal, iyi huylu ve kötü huylu dokularındaki VDR ekspresyon seviyelerinin karşılaştırılması, VDR ekspresyonu ile tümör malignitesi arasında negatif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Daha da önemlisi, yüksek VDR ekspresyonu, öldürücü prostat kanseri ilerlemesi ve kanser ölümü riskinin azalmasıyla önemli ölçüde ilişkilidir ve ayrıca nükleer VDR ekspresyonu, akciğer

kanseri hastalarında daha iyi genel sağkalım ile ilişkilidir.^{120, 121} vitamin-D kanserin ilerlemesini önlemede kritik olabilir ve bu nedenle kanser hücreleri, VDR ekspresyonunun yanı sıra aktivitesini ortadan kaldırmak için çoklu mekanizmalar geliştirerek vitamin-D'nin tümör baskılayıcı etkilerine aktif olarak karşı koyabilir.

CYP27B1

Kalsidiol, vitamin-D'nin ana dolaşım formu olduğundan, CYP27B1 eksprese eden hücreler kalsitriolün lokal konsantrasyonunu sadece böbrekte üretilen sistemik kalsitriole bağımlı hücrelerden daha fazla artırabilir. VDR'ye benzer şekilde, CYP27B1'in ekspresyonu akciğer, prostat, kolon, paratiroid ve deri tümörlerinin ilerlemesi ile ters orantılıdır, bu da kalsitriolün bu dokulardaki lokal üretiminin kanserin önlenmesi için önemli olabileceğini düşündürür.¹²²⁻¹²⁴

CYP24A1

CYP24A1'in kalsidiol ve kalsitriol'ü parçalayan bir enzim olduğu göz önüne alındığında, kanser hücrelerinin, yukarıda tartışılan bazı kanserlerde CYP27B1'in azalmasına benzer şekilde, yerel kalsitriol konsantrasyonlarını azaltmak için CYP24A1 ekspresyonunu yukarı regüle etmesi muhtemeldir. CYP24A1'in meme kanserinde amplifiye olduğu bulunmuş ve bir onkogen olarak önerilmiştir.¹²⁵ Tutarlı bir şekilde, CYP24A1 ekspresyonu kolon, prostat, meme ve akciğer kanserlerinin ileri evreleri ile ilişkilidir ve vitamin-D bazlı tedaviye direnç oluşturur.^{123, 126, 127}

CYP11A1 ve RORa/γ

Melanomda CYP24A1'in ekspresyon paternlerinin bulunması, derideki baskın CYP11A1 kaynaklı alternatif vitamin-D metabolizması yolu bağlamında, CYP24A1'in kalsitriolü parçalamak yerine biyolojik olarak aktif tümör baskılayıcı vitamin-D metabolitleri üretebileceğini öne sürmüştür.¹²⁸ CYP11A1 tarafından üretilen 20(OH)D, CYP24A1 tarafından kalsitriol ve 20(OH)D'den daha güçlü olan 20,24(OH)₂D ve

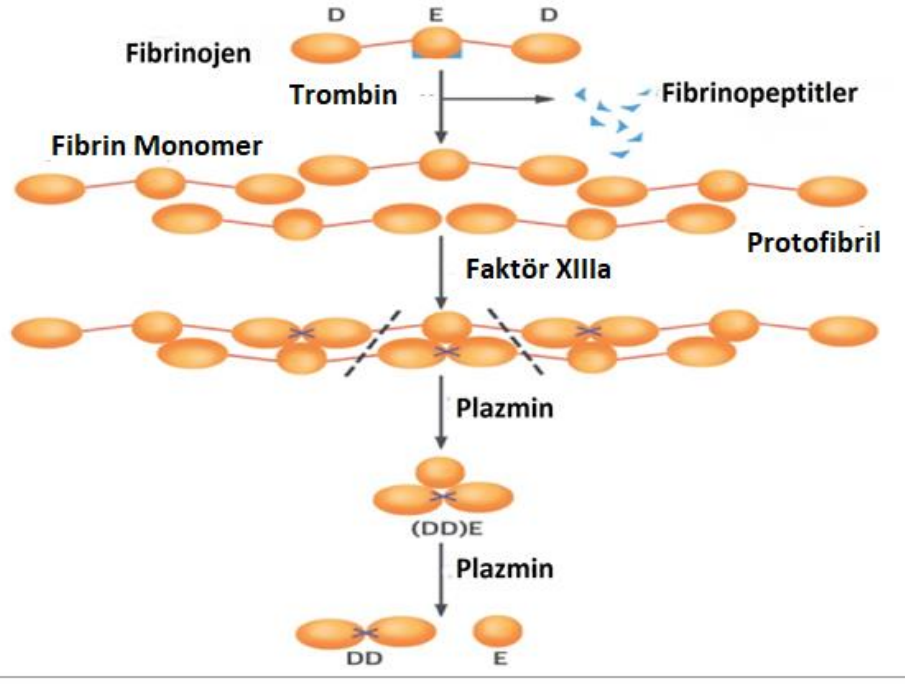
20,25(OH)₂D'ye hidroksile edilebilir.¹²⁹ Derideki CYP11A1-RORa/γ yolağının bu tümör baskılayıcı rolünü destekleyen yeni bir çalışma, CYP11A1'in ayrıca kolon, böbrek, karaciğer, akciğer, prostat ve uterin korpus endometrial karsinom dahil olmak üzere diğer birçok kanser türünde önemli ölçüde aşağı regüle edildiğini göstermiştir.¹³⁰ Ayrıca prostat kanseri kemik metastazlarında da CYP11A1 ekspresyonu azalır.¹³¹

2.3. D-Dimer

D-Dimer, çapraz bağlı fibrinin parçalanması sonrası oluşan bir bozunma ürünüdür.¹³² D-Dimer üretimi trombin, aktifleştirilmiş faktör XIII (faktör XIIIa) ve plazmin enzimlerinin sıralı aktivitesi sonucu oluşur. D-Dimer'in genel formu Şekil 2.10. da gösterilmiştir.¹³³ Bu üretim, pıhtılaşma sistemi tarafından üretilen trombinin çözünebilir fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürmesiyle başlar. Her fibrinojen molekülü, merkezi bir çekirdekten yanal olarak uzanan α, β ve γ olarak adlandırılan 3 çift iç içe geçmiş polipeptit zincirinden oluşan simetrik bir dimerdir. Zincirler, disülfid bağları ile bir arada tutulur, böylece fibrinojen molekülleri, 2 periferik D alanına sarmal-kıvrımlı bölgelerle bağlanan merkezi bir E alanından oluşur.¹³⁴ Trombin, fibrin monomerleri oluşturmak için α- ve β-zincirlerinin NH₂-terminallerinden kısa peptitleri ayırarak E alanlarındaki topları açığa çıkarır. Toplar, D alanlarında önceden var olan boşluklara girer, öyle ki fibrin monomerleri, çift sarmallı fibrin protofibrilleri oluşturmak için yarı kademeli, üst üste binen bir şekilde uçtan uca kendiliğinden polimerleşir. Bireysel protofibriller, yüzlerce iplikçikten oluşan fibriller oluşturmak için birbirleriyle birleşir. Monomerler ve protofibriller kovalent olmayan bir şekilde ilişkili olduğundan, fibrin ağı kararsızdır. Fibrin gücü, sırasıyla D-Dimer ve α-polimerler oluşturmak için bitişik fibrin monomerlerinin D alanlarını ve karşıt monomerlerin α-zincirlerini çapraz bağlayan, trombin tarafından aktive edilen bir transglutaminaz olan faktör XIIIa tarafından arttırılır.¹³⁵ Bu nedenle, D-Dimer oluşumunun substratı olan

Çapraz bağlı fibrinin oluşunu, sonuçta ortaya çıkan trombin oluşunu ile pıhtılaşmanın aktivasyonunu, fibrinojenin fibrin monomerlerine dönüştürülmesini, fibrin monomerlerinin fibrin polimerleri oluşturmak üzere polimerizasyonunu ve faktör XIIIa tarafından fibrin polimerlerinin çapraz bağlanması gerektirir.

D-Dimer, apraz bağlı fibrin ağı plazmin aracılı bozulmaya uğradığında üretilir. Bozunma süreci ise, fibrine bağlı plazminojen, doku plazminojen aktivatörü tarafından plazmine dönüştürüldüğünde başlar. Plazminojen plazmada dolaşırken, doku plazminojen aktivatörü yaralanmaya yanıt olarak endotelial hücrelerden lokal olarak salınır. Plazminojen ve doku plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivasyonunu destekleyen üçlü bir kompleks oluşturmak için fibrin yüzeyine bağlanır.¹³⁶ Böylece, plazmin oluşunu fibrinde lokalize olur ve dolaşımdaki fibrinojenin bozulmasının minimum düzeyde olmasını sağlar. Fibrine bağlı plazmin, fibrin ağını çözülebilir parçalara ayırır; bunun yapı taşı (DD)E'dir. E parçasına kovalent olmayan bir şekilde bağlı çapraz bağlı bitişik D alanlarından (DD) retilen D-Dimer den oluşan bir kompleks.¹³⁷ Fragman E'nin daha fazla plazmin aracılı proteolizi onu (DD)E kompleksinden ayırır ve D-Dimer daha sonra böbrekler ve retiküloendotelial sistem tarafından temizlenene kadar yaklaşık 8 saatlik bir yarı ömürle plazmada dolaşır.¹³⁸ Bu nedenle, yalnızca çapraz bağlı fibrin oluşunu ve bozunması olduğunda retilerbildiğinden, D-Dimer pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonunun global bir belirtecini sağlar ve dolaylı olarak trombotik aktivitenin bir belirteci olarak hizmet eder.

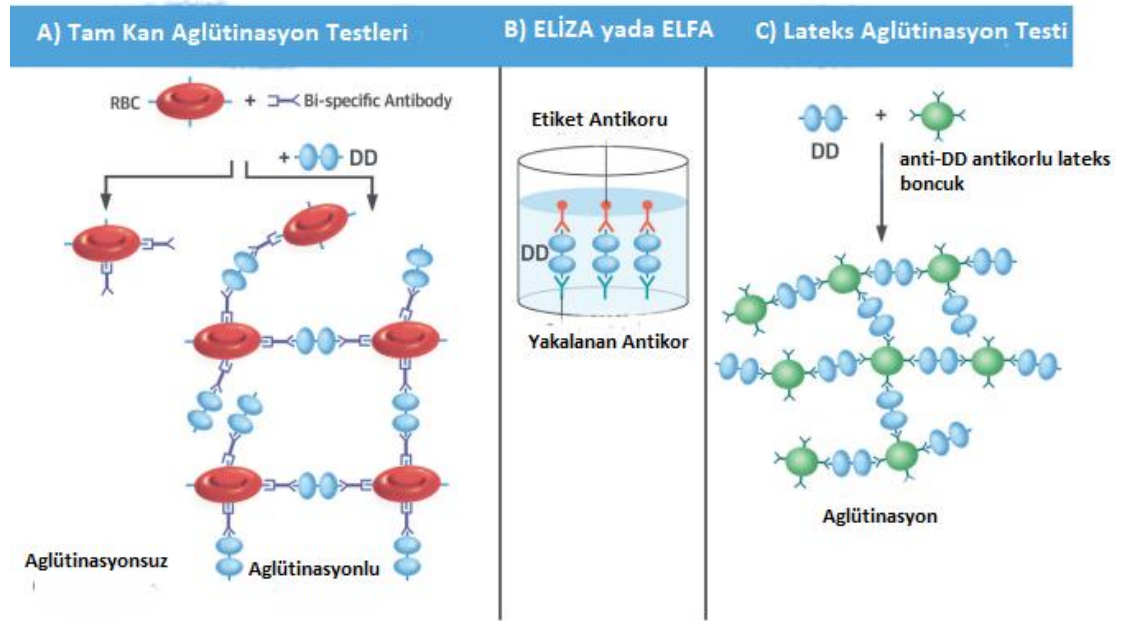


Şekil 2.10. D-Dimer Formu

2.3.1. D-Dimer Testleri

Tam kan veya plazmadaki D-Dimer, fibrinojen ve çapraz bağlı olmayan fibrin monomerlerinin D alanında bulunmayan çapraz bağlı D-Dimer üzerindeki bir epitopu tanıyan monoklonal antikorlarla saptanır. Çok sayıda kullanılan D-Dimer testi olmasına rağmen, bunlar tam kan aglütinasyon testleri, enzime bağlı immünosorbent veya immünofloresan testleri (sırasıyla ELISA ve ELFA) ve lateks aglütinasyon testleri olmak üzere 3 tiptedir.¹⁵ Test tipleri Şekil 2.11. de özetlenmiştir.¹³³ Tam kan aglütinasyon tahlilleri, hem D-Dimer hem de bir kırmızı kan hücresi zarı antijeni için bağlanma bölgelerine sahip bir bispesifik antikor konjugatı kullanır; öyle ki, D-Dimer seviyeleri yükseldiğinde kırmızı kan hücresi aglütinasyonu meydana gelir. Tam kan aglütinasyon testleri yarı kantitatif ve pozitif veya negatif sonuçlar verir. Kantitatif olarak ise plazma D-Dimer seviyeleri ELISA, ELFA veya lateks aglütinasyon deneyleri kullanılarak ölçülebilir. ELISA ve ELFA, biri numunedeki D-Dimer'i yakalayan ve yakalanan D-Dimer'i etiketlemek ve miktarını belirlemek için kullanılan ikinci bir

etiketli antikor olmak üzere 2 monoklonal antikorun kullanımına dayanır. Günümüz lateks aglütinasyon deneyleri, antikor kaplı lateks taneciklerine konjuge D-Dimer saptamak için immünoturbidometrik teknikler kullanır. Lateks aglütinasyon deneyleri, otomatik pıhtılaşma analizörleri kullanılarak gerçekleştirilebildikleri için popülerdir. Bu nedenle modern tahliller, plazma D-Dimer düzeylerinin hızlı bir şekilde ölçülmesini sağlar.¹³³



Şekil 2.11. D-Dimer Testleri

Şekil özetlenecek olursa;

(A) Tam kan aglütinasyon deneyleri, D-Dimer (DD) üzerindeki bir epitopa ve kırmızı kan hücreleri (RBC) üzerindeki bir epitopa yönelik bi-spesifik bir antikor kullanır. D-Dimer varlığında, RBC aglütinasyonu bulanıklık ile izlenir.

(B) Enzime bağlı immünosorbent deneyleri (ELISA) veya enzime bağlı immünofloresan deneyleri (ELFA), D-Dimer için spesifik hareketsizleştirilmiş bir antikor ile D-Dimer'in yakalanmasını içerir. Yaban turpu peroksidazı veya bir flüoresan

işaretleyici ile etiketlenen ikinci bir antikor, D-Dimer'i bağlar ve bir spektrofotometre veya florimetre ile tespit edilen bir kromofor veya florofofor oluşturmak için kullanılır.

(C) Lateks aglütinasyon tahlili, D-Dimer'e özgü antikorlarla kaplı lateks tanecikler kullanır. D-Dimer varlığında, lateks boncuk aglütinasyonu bulanıklık ile tespit edilir.

2.3.2. D-Dimer ile Hastalıkların İlişkisi

D-Dimer Derin Ven Trombozu (DVT) ve Pulmoner Emboli (PE) gibi hastalıkları olan kişilerde tanı için kullanılan testlerden biridir.¹³⁹ Bu hastalıklar tromboz ile ilişkilidir. Dolayısıyla Akut trombozlu hastaların çoğunda D-Dimer seviyeleri yükselir, ancak ileri yaş, ameliyat sonrası, gebelik ve lohusalık, kanser ve kronik enflamatuvar durumlar ve diğer birçok hastalıkta da seviyeler yükselir.

2.3.3. D-Dimer ve Kanser İlişkisi

Hemen hemen tüm kanser türleri, tromboz olmasa bile hiper pıhtılaşma durumu ile ilişkilidir.¹⁴⁰ Tümör hücreleri, prokoagülanları, doku faktörünü veya enflamatuvar sitokinleri eksprese ederek hiper pıhtılaşabilir bir mikro ortam oluşturur. Yapılan çalışmalarda serum D-Dimer düzeyinin, çeşitli kanser türlerinde tümörün evresi ve prognozu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.^{141, 142} Plazma D-Dimer, yaygın damar içi pıhtılaşma, tromboembolik olaylar ve miyokard enfarktüsünün tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.¹³² Son çalışmalar, bu D-Dimer biyobelirtecinin akciğer, meme ve prostat kanserleri dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünde düzensiz olduğunu göstermiştir.¹⁴³⁻¹⁴⁵ D-Dimer seviyesinin kanser metastazı, nüks ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunda ortaya konmuştur.¹⁴⁶ Bununla birlikte, önceki çalışmalar, artan D-Dimer seviyesinin ileri klinik evre, aksiller lenf nodu durumu ve metastaz ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir.^{141, 147} Başka bir çalışma, metastatik kolorektal karsinomlu hastalarda, D-Dimer'in, klasik bir kanser biyobelirteci olan CEA (Karsino Embriyonik

Antijen)'dan daha iyi bir sağkalım göstergesi olduğunu bildirmiştir.¹⁴⁸ Daha da önemlisi D-Dimer'in pankreas kanseri ve metastazlı melanom hastalarında lokal tümörü olanlara göre belirgin olarak yüksek görölmektedir.¹⁴⁷ Metastatik kolorektal kanserli hastalarda, D-Dimer ayrıca kemoterapiye yanıtın etkili bir belirteci olarak bulunmuştur.¹⁴⁹

PCa'lı hastalarda, hastalığın kapsamı ve ciddiyeti ile beraber D-Dimer düzeylerinin orantılı olarak yükseldiği bulunmuştur.¹⁵⁰ Yapılan başka bir çalışmada ilerlemiş prostat kanseri hastalarının, yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, pıhtılaşma aktivasyonunun hassas belirteçlerinden olan D-Dimer seviyesinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir.¹⁵¹

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Kasım 2021 ile Kasım 2022 tarihleri arasında 12 ay süreyle yürütüldü.

3.1.1. Etik Kurul Onayı

Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'nun 30.09.2021 tarih ve 67 sayılı kararı ile (toplantı sayısı:06) çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alınmıştır (Ek-3).

3.1.2. Numunelerin Toplanması ve Dışlama Kriterleri

Araştırma deneysel tipte bir araştırmadır. Çalışma için gerekli minimum örneklem sayısı, G Power örneklem hesabı programında (versiyon 3.1.9.4) hesaplanmış ve bağımsız gruplarda t testinde her grup için 42 kişi (Cohen's f: 0,8) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya Erzurum ilinde yaşayan yaş aralığı 56-83 arası olan 42 prostat kanserli hasta ve yine Erzurum ilinde yaşayan ve yaş aralığı 58-72 olan 42 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 84 kişi dahil edildi. Çalışmanın hasta grubu için, Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'ne başvuran ve düzenli takipleri yapılan prostat kanserli hastalardan 42 kişi randomize seçilmiştir. 42 kişilik kontrol grubu ise hastanemize rutin kontrol için gelenler ve araştırmacıların yakınları arasından seçilen ve kronik herhangi bir hastalığı olmayan kişilerden oluşturulmuştur.

Çalışma grubuna dahil edilen prostat kanserli hastalar (n=42) seçilirken, PCa'dan başka herhangi bir kanser türüne sahip olan erkek bireyler tercih edilmemiştir. Kontrol grubu (n=42) oluşturulurken herhangi bir kronik hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. D-Dimer seviyeleri Covid-19 hastalarında arttığı bilinmektedir.¹⁵² Çalışmanın

pandemi dönemine denk gelmiş olması nedeniyle seçilen hasta ve kontrol grubuna aktif olarak Covid-19 salgını geçirmeyen bireyler dahil edilmiştir. Kriterlere uygun olan hastalar, çalışmaya dahil edilmeden önce çalışma hakkında bilgilendirilerek, “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” okutularak ve onay alınmasının ardından çalışmaya dahil edilmiştir. Deney grubunda yer alan prostat kanserli hastaların PCa’nın yanı sıra diğer hastalıkları (hipertansiyon, diyabet vs.) belirlenmiştir. Hastaların rutin olarak yapılan aylık tetkik günü takiplerinde rutin laboratuvar tahlilleri ve demografik verileri (yaş, cinsiyet, vs.) kaydedilmiştir.

3.1.3. Kan Örneği Alım Prosedürü

Prostat kanserli hastalar rutin takipleri için hastaneye geldiklerinde venöz kan örnekleri Radyasyon Onkolojisi Bölümü’nde alınmıştır. Kontrol grubunun venöz kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Merkez Laboratuvarı, Kan Alma Ünitesi’nde 10-12 saatlik gece açlığının ardından, sabah saatlerinde oturur pozisyonda alınmıştır. Serum eldesi için pıhtılaşmayı sağlayan jel separatörlü kuru tüpler (BD Vacutainer, SST II Advance, Avusturya) kullanılmıştır. Kan örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj (Beckman Coulter Allegra X30, ABD) edilerek serumları ayrıştırılmıştır. Alikotlanan serumlar, -80° C’de derin dondurucuda (Nüve DF 290, Türkiye) saklandı.

3.1.4. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan Cihaz ve Malzemeler

Cihaz/Malzeme adı	Firma	Menşei
Santrifüj	Beckman Coulter	ABD
Derin dondurucu	Nüve DF 290	Türkiye
Buzdolabı	Arçelik 5231 NFY	Türkiye
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (100-1000 µL)	Axygen	ABD
Ayarlanabilir Hacimli Otomatik Pipet (20-200 µL)	Axygen	ABD
Tek Kullanımlık Pipet Ucu (1000 µL)	ISOLAB	Almanya
Kilitli Kapaklı Mikro Santrifüj Tüpü (1,5 mL)	ISOLAB	Almanya

Tablo 3.2. Vitamin-D ve D-Dimer Ölçümünde Kullanılan Kit ve Cihazlar

Kimyasal Malzeme veya Reaktif Adı	Marka
Vitamin-D	Elecsys total II cobas e 801
D-Dimer	Siemens Immulite 2000 XPI Klinik Kimya Analizör



Şekil 3.1. ROCHE- Elecsys total II cobas e 801 (Vitamin-D Ölçüm Cihazı)



Şekil 3.2. Siemens İmmulite 2000 XPI (D-Dimer Ölçüm Cihazı)

3.2. Metodlar

3.2.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun serumlarında vitamin-D ve D-Dimer analizi yapıldı. Bu testler, Atatürk Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne ait Biyokimya Laboratuvar'ında hizmet alımı şeklinde çalışılmıştır. Hastaların PSA konsantrasyonları ise hastanenin bilgi sisteminden (Enlil) alınmıştır.

3.2.1.1. Vitamin-D Ölçümü

Serum numunesinde Vitamin-D ölçümü için ROCHE- Elecsys cobas e 801 otoanalizöründe Cobas firması tarafından enzimatik yöntemle dayanılarak üretilen ticari kitler (Cobas Elecsys Vitamin-D total II) kullanıldı. Vitamin-D ölçümü için kullanılan kitin test prensibi “yarışma prensibi”dir. Toplam test süresi 27 dakikadır. Test prosedürü aşağıda özetlenmiştir:

1. İnkübasyon: 12 µL numune, ön işlem reaktifi 1 ve 2 ile inkübe edilir ve inkübasyon sonrasında, bağlı 25-hidroksi vitamin-D, VDBP (vitamin-D bağlayıcı protein)'den ayrılır.
2. İnkübasyon: Ön işleme tabi tutulduktan sonra numunenin rutenyumla işaretlenmiş vitamin-D bağlayıcı proteinle inkübe edilmesini ardından 25(OH) vitamin-D ile rutenyumlanmış VDBP arasında bir kompleks oluşur. Özel işaretlenen bir antikor, numunede bulunan 24,25-(OH) vitamin-D'ye bağlanır ve bu oluşan vitamin-D metabolitiyle çarpaz olan reaktiviteyi inhibe eder.
3. İnkübasyon: Streptavidinle kaplı mikropartiküller ve biotin ile işaretlenmiş 25-(OH) vitamin-D'nin eklenmesinin ardından, bağlanamamış rutenyumla işaretlenmiş VDBP'ler dolu hale gelir. Biotinlenmiş 25-(OH) vitamin-D ve rutenyumlanmış VDBP'den oluşan bir kompleks oluşur ve streptavidin ile biotinin etkileşimi aracılığıyla katı faza bağlanmış bir hale gelir.

Reaksiyon karışımı ölçüm hücrelerinden aspire edilir ve burada mikropartiküller manyetik olarak elektrodun yüzeyi üzerinde tutulur. Bundan sonra bağlanmamış maddeler kit içerisinde bulunan ProCell II M ile uzaklaştırılır. Elektroda voltaj uygulanması ile fotoçoğaltıcı ile ölçülen kemilüminesan emisyonu başlatılır.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyonla cihaza özel bir şekilde oluşturulan kalibrasyon eğrisi ve cobas link aracılığı ile sağlanan bir ana eğri ile belirlenir.

Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği < %10, ölçüm sınırı 5 ng/mL (12.5 nmol/L), ölçüm aralığı yetişkin serum örneği için 3-100 ng/mL (7.5-250 nmol/L), saptama sınırı 3 ng/mL (7.5 nmol/L) olarak bildirilmiştir.

3.2.1.2. D-Dimer Ölçümü

Serum numunesinde D-Dimer Ölçümü için Siemens Immulite 2000 XPI otoanalizöründe Simens firması tarafından enzimatik yöntemle dayanılarak üretilen ticari kitler (Siemens IMMULITE 2000 Systems DDI D-Dimer, SMN: 10381041 Lot:354) kullanıldı.

Testin prensibi; IMMULITE 2000 D-Dimer, katı fazlı, iki bölgeli, kemilüminesan enzim immünometrik bir testtir. Katı faz (boncuk), murin monoklonal anti- D-Dimer antikoru ile kaplanır. Reaktif, murin monoklonal anti- D-Dimer antikoruna konjüge edilmiş alkalın fosfataz (sığır buzağı bağırsağı) içerir. Katı faz, reaktif ve numune birlikte 30 dakika inkübe edilir. Numunedeki D-Dimer, boncuk üzerinde bir sandviç kompleksi oluşturan katı faz antikoruna ve reaktif antikora bağlanır. Bağlanmayan enzim konjugatı daha sonra bir santrifüjlü yıkama ile çıkarılır. Son olarak, boncuklara kemilüminesan substrat eklenir ve bağlı enzimle orantılı olarak bir sinyal üretilir.

Üretici firma tarafından testin tekrarlanabilirliği < %10, analitik sensitivitesi 100 ng FEU/mL, ölçüm aralığı 100 - 15,000 ng FEU/mL olarak bildirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadan elde edilen datalar SPSS 22.0 paket (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA.) programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için oluşturulan tanımlayıcı istatistikler normal dağılım içeren parametreler için ortalama $\pm$ standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SS}$) şeklinde ifade edildi, normal dağılım göstermeyen parametreler için için medyan $\pm$ IQR (25. ve 75. pörsentil) şeklinde ifade edildi (IQR: Interquartile range). Çalışma için gerekli minumum hasta sayısı G Power örneklem hesabı programında (versiyon 3.1.9.4) hesaplanmıştır. Minumum örneklem sayısı Tip I

hata (α) 0,05 ve Tip II hata ($1-\beta$) 0.95 düzeyinde hesaplanmıştır. Buna göre minimum örneklem sayısı bağımsız gruplarda t testinde her grup için 42 kişi (Cohen's f: 0,8) olarak hesaplanmıştır.¹⁵³ PCa'lı hastalarda Vitamin-D ve D-Dimer seviyelerinin ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması normal dağılım gösteren parametrelerde Independent Sample t testi ile normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U ile değerlendirildi. Değişkenler (Vitamin-D, D-Dimer) arasındaki doğrusal ilişki normal dağılım gösteren verilerde Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen verilerde Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi için lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirilip $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

4.1.1. Yaş

Bu çalışmaya hasta grubu olarak, Atatürk Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü'ne Erzurum ve çevre illerden gelen ve yaşları 56 ile 83 arasında değişen 42 prostat kanserli hasta (71.30 ± 8.06 yıl) alındı. Çalışmanın kontrol grubunu ise Erzurum ilinde yaşayan ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan yaş aralığı 58 ile 72 arasında değişen 42 sağlıklı erkek gönüllü (64.46 ± 3.97 yıl) oluşturmuştur. Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş Ortalaması

	Hasta (n=42)	Kontrol (n=42)
Ort $\pm$ SS	71.30 $\pm$ 8.06	64.46 $\pm$ 3.97
Medyan (IQR)	75.00 (64.00 - 78.00)	65.00 (61.00 - 67.00)
min –max	56.00 - 83.00	58.00 - 72.00
p değeri	>0.05	

Ort $\pm$ SS: ortalama $\pm$ standart sapma, IQR: inter quartile range.

4.1.2. Prostat Kanserli Hastaların Metastaz Durumu

Hastalığın evrelendirilmesi Non-metastatik ve Metastatik olmak üzere 2 kısımda olmaktadır. Non-metastatik olanlar kendi içinde low (düşük), intermediate (orta) ve high (yüksek) diye kısımlandırılırken, Metastatik olanlar ise hangi doku veya organa metastaz yapmışsa o isimle birleştirilerek kısımlandırılmaktadır. Çalışmamızda Non-metastatik 32 adet hasta yer alırken bunların içerisinde low seviye 0 hasta, intermediate seviye 27 hasta ve high seviye 5 hasta belirlenmiştir. Metastatik 10 hasta yer almış ve bunlardan kemiğe metastaz yapan 5 hasta, akciğere metastaz yapan 4 hasta, pankreasa

metastaz yapan 1 hasta belirlenmiştir. Prostat kanserli hastaların metastaz durumu Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastalıkların Evrelerine Göre Metastaz Durumu

Non-Metastatik (n=32)	Metastatik (n=10)
Low (n=0)	Kemik (n=5)
İntermediate (n=27)	Akciğer (n=4)
High (n=5)	Pankreas (n=1)

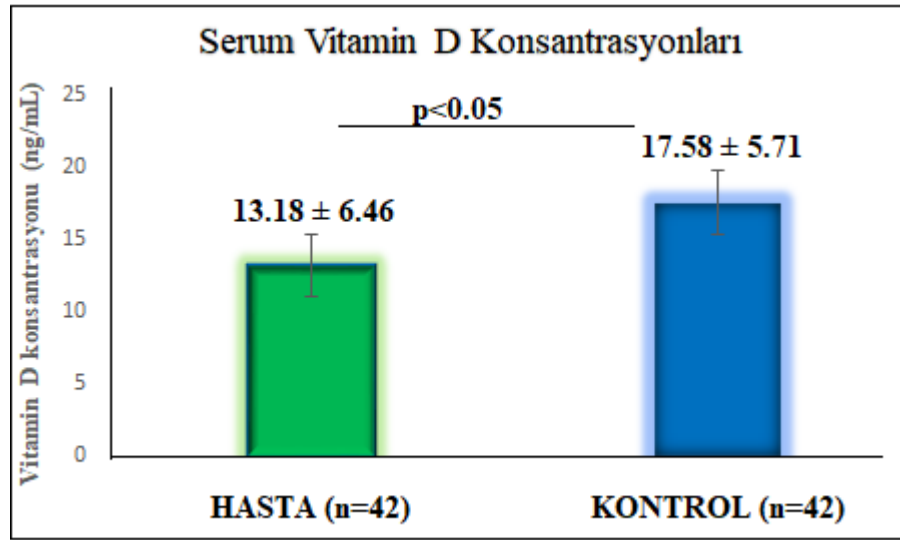
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Vitamin-D Konsantrasyonları

Prostat kanserli hastalardan ve kontrol grubundan 10-12 saat açlığı takiben alınan venöz kan numunelerinde D-Dimer ve vitamin-D parametreleri incelenmiştir. Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun serum vitamin-D düzeyleri Tablo 4.3 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Serum vitamin-D konsantrasyonları prostat kanserli hastalarda 13.18 ± 6.46 ng/mL olarak ve kontrol grubunda ise 17.58 ± 5.71 ng/mL olarak ölçülmüştür. Hasta grubunda serum vitamin-D düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Vitamin-D Konsantrasyonları

	Vitamin-D (ng/mL)	
	Hasta (n=42)	Kontrol (n=42)
Ort $\pm$ SS	13.18 ± 6.46	17.58 ± 5.71
Medyan (IQR)	12.15 (8.00 - 18.00)	17.40 (12.65 - 19.80)
min –max	3.76 - 30.50	7.10 - 31.90
p değeri	<0.05*	

* $p<0.05$ hasta ve kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Ort $\pm$ SS: ortalama $\pm$ standart sapma, IQR, inter quartile range.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun serum vitamin-D konsantrasyonları

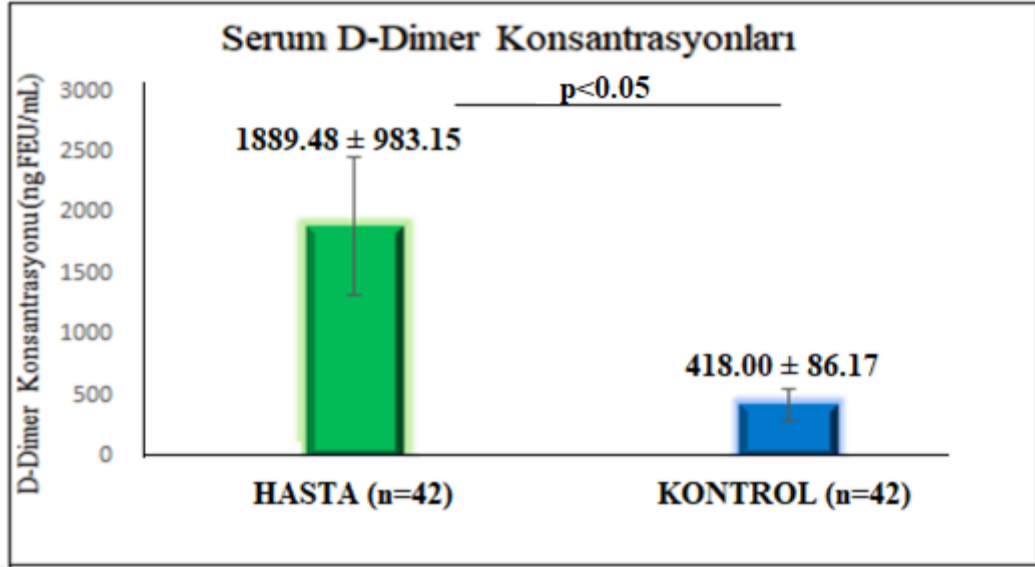
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları

Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun serum D-Dimer düzeyleri Tablo 4.4 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Serum D-Dimer konsantrasyonları prostat kanserli hastalarda 1889.48 ± 983.15 ng FEU/mL olarak ve kontrol grubunda ise 418.00 ± 86.17 ng FEU/mL olarak ölçüldü. Hasta grubunda serum D-Dimer düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları

	D-Dimer (ng FEU/mL)	
	Hasta (n=42)	Kontrol (n=42)
Ort ± SS	1889.48 ± 983.15	418.00 ± 86.17
Medyan (IQR)	781.00 (425.00 - 1541.00)	334.00 (229.00 - 557.00)
min –max	247.00 - 12628.00	106.00 - 1137.00
p değeri	<0.05*	

* $p < 0.05$ hasta ve kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, FEU: fibrinogen equivalent units, Ort ± SS: ortalama±standart sapma, IQR: inter quartile range.



Şekil 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum D-Dimer Konsantrasyonları

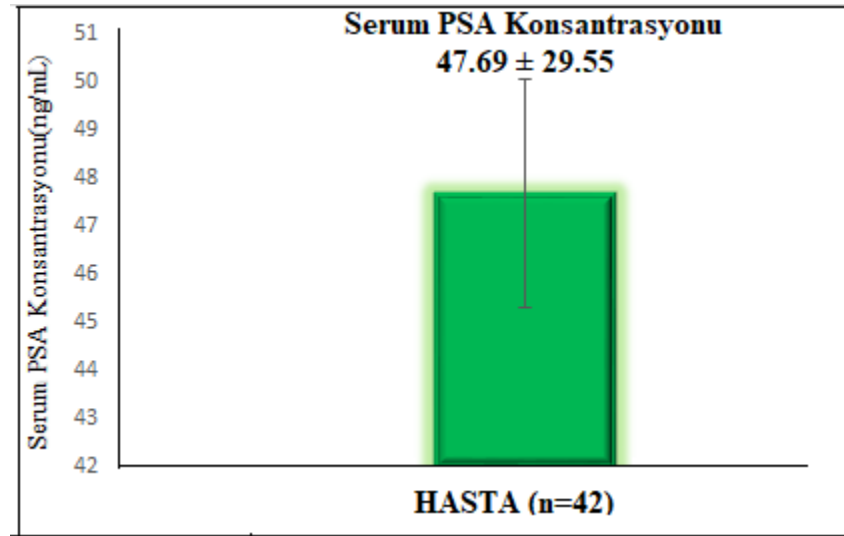
4.4. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları

Prostat kanserli hastalarının serum PSA düzeyleri Tablo 4.5 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Serum PSA konsantrasyonları prostat kanserli hastalarda 47.69 ± 29.55 ng/mL olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.5. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları

PSA (ng /mL)	
Hasta (n=42)	
Ort ± SS	47.69 ± 29.55
Medyan (IQR)	8.40 (2.05 - 31.40)
min – max	0.04 - 745.00

Ort ± SS: ortalama±standart sapma, IQR: inter quartile range, PSA: Prostat Spesifik Antijen



Şekil 4.3. Hasta Grubunun Serum PSA Konsantrasyonları

Özetleyecek olursak, çalışmaya dahil edilen 42 prostat kanserli hasta ve 42 sağlıklı erkek bireyden alınan serum numunelerinden elde edilen sonuçlara göre hastalarda serum D-Dimer düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek, Vitamin-D düzeyleri ise kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.6). Hasta grubunun serum PSA konsantrasyonları 47.69 ± 29.55 ng/mL olarak bulunmuştur.

Tablo 4.6. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum vitamin-D ve D-Dimer Konsantrasyonları

	Vitamin-D (ng/mL)		D-Dimer (ng FEU/mL)	
	Hasta (n=42)	Kontrol(n=42)	Hasta (n=42)	Kontrol (n=42)
Ort ± SS	13.18 ± 6.46	17.58 ± 5.71	1889.48 ± 983.15	418.00 ± 86.17
Medyan	12.15	17.40	781.00	334.00
(IQR)	(8.00 - 18.00)	(12.65 - 19.80)	(425.00 - 1541.00)	(229.00 - 557.00)
min –max	3.76 - 30.50	7.10 - 31.90	247.00 - 12628.00	106.00 - 1137.00
p değeri	<0.05*		<0.05*	

* $p < 0.05$ hasta ve kontrol karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Ort ± SS: ortalama±standart sapma, IQR: inter quartile range, FEU: fibrinogen equivalent units

4.5. Korelasyon analizleri

Prostat kanserli hastalardan alınan numunelerin sonuçlarına göre bütün parametreler arasında korelasyon analizi yapılmıştır (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hasta Grubunun Korelasyon Analizi Tablosu

	Vitamin-D		D-Dimer		PSA	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0.106	0.517	0.123	0.438	0.109	0.486
Vitamin-D	1		-0.073	0.715	-0.061	0.709
D-Dimer	-0.073	0.715	1		-0.342	0.029*
PSA	-0.061	0.709	-0.342	0.029*	1	

* $p<0.05$ değişkenlerin korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, r: Korelasyon katsayısı, PSA: Prostat Spesifik Antijen.

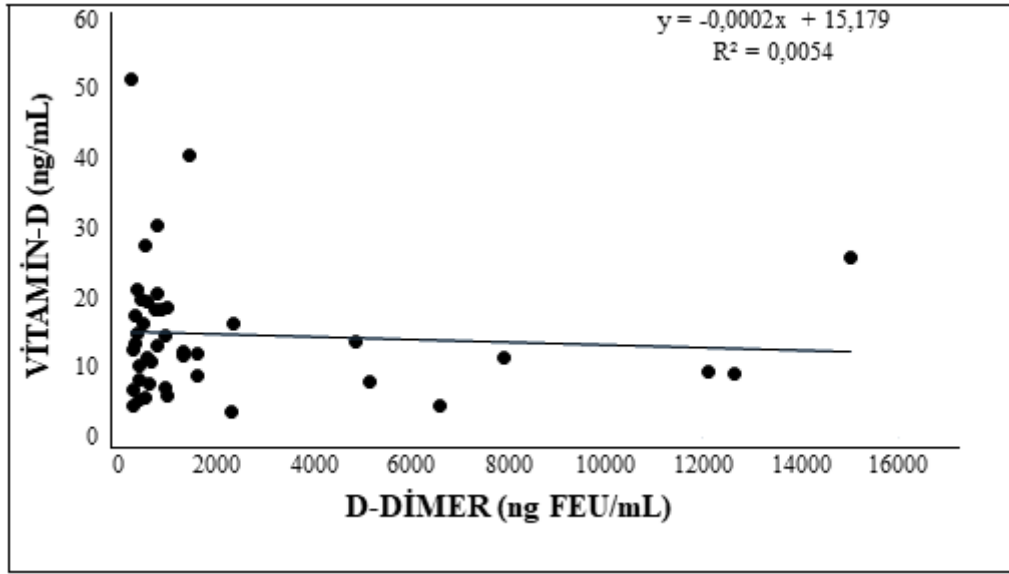
Prostat hastalarına ait serum D-Dimer ve PSA değerlerinin ilişkisi incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir korelasyon görülmüştür (r: -0.342; $p<0.05$).

Prostat hastalarına ait serum Vitamin-D ve PSA değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r: 0.175; $p>0.05$).

Prostat hastalarına ait serum Vitamin-D ve D-Dimer değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (r: -0.073; $p>0.05$).

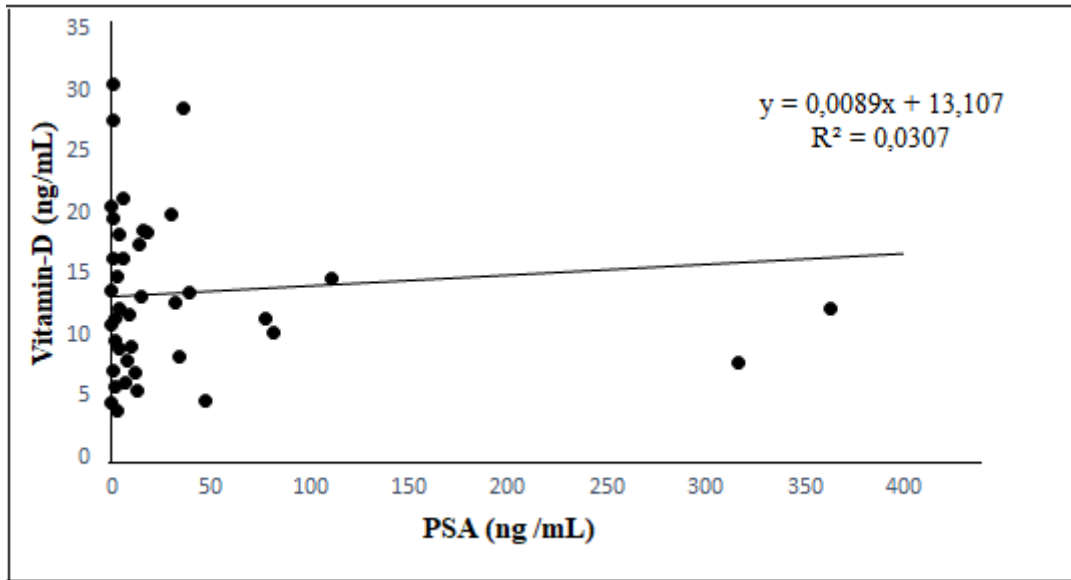
Prostat hastalarında yaşın serum Vitamin-D, D-Dimer ve PSA konsantrasyonları ile olan ilişkisi Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Korelasyon analizleri (devam)



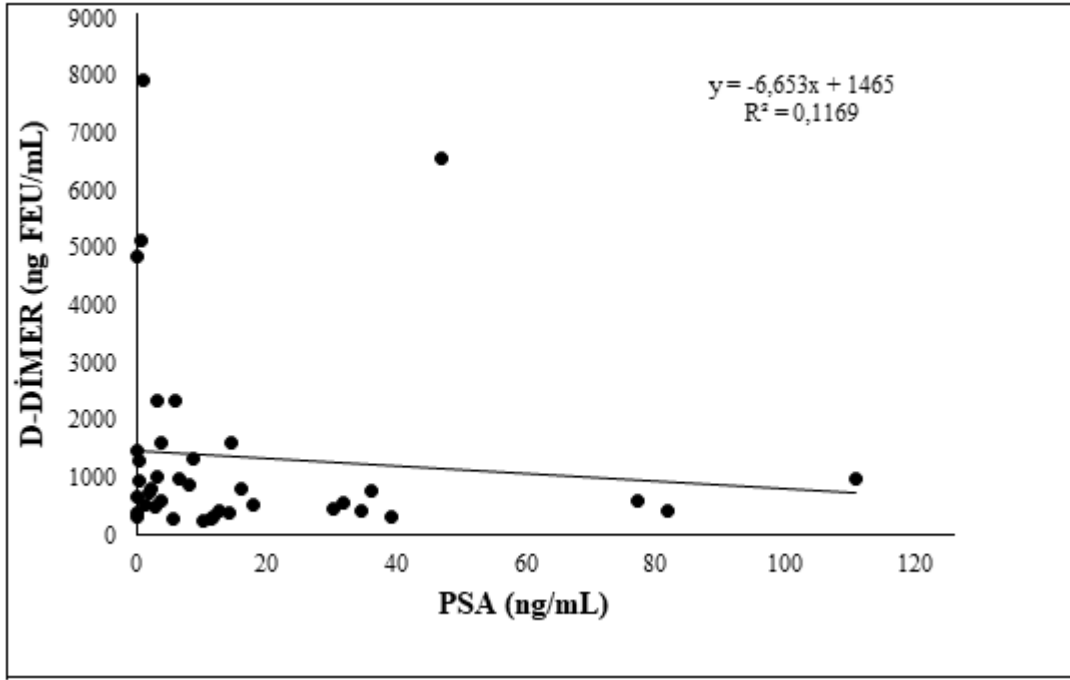
($r = -0.073$, $R^2 = 0.0054$, $p > 0.05$)

Şekil 4.4. Hasta grubunun D-Dimer ve Vitamin-D konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde D-Dimer ve Vitamin-D arasındaki korelasyonun dağılım grafiği



($r = 0.175$, $R^2 = 0.0307$, $p > 0.05$)

Şekil 4.5. Hasta grubunun PSA ve Vitamin-D konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde PSA ve Vitamin-D arasındaki korelasyonun dağılım grafiği



($r = -0.342$, $R^2 = 0.1169$ $p < 0.05$)

Şekil 4.6. Hasta grubunu PSA ve D-Dimer konsantrasyonlarının katılmasıyla yapılan korelasyon analizinde PSA ve D-Dimer arasındaki korelasyonun dağılım grafiği

5. TARTIŞMA

PCa prostat bezinin meni salgılayan hücrelerinin anormal hücelere (tümör hücreleri) dönüşmesiyle başlar. Başlangıçta PCa, küçük kanser hücrelerinin sağlıklı prostat bezlerinde sınırlı kalmasıyla başlar, İlerleyen evrede metastaz sonucu lenf sistemine, kemiklere ve diğer bölgelere yayılır.²⁰

2018’de dünya çapında 1.276.106 yeni PCa vakası kaydedilmiştir ve bu, erkeklerdeki tüm kanserlerin %7,1’ini temsil oluşturmaktadır.¹⁵⁴ PCa, ülkemizdeki ikinci en sık görülen kanserdir ve verilere göre PCa insidansı 100.000 kişide % 32.9 oranına sahiptir.¹⁵⁵

Çalışmamıza 56-83 yaş arasında olan PCa tanısı alıp hem hastanede hem de ayaktan tedavi gören erkek hastalar ile yaş aralığı 58 ile 72 arasında değişen ve herhangi bir kronik hastalığı olmayan 42 sağlıklı erkek gönüllü dahil edilmiştir. Bizim çalışmamızda Prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. ($p>0.05$) . Çalışmamız erkek bireylerin demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve klinik laboratuvar bulguları (PSA) dahil edilerek serum Vitamin-D ve D-Dimer seviyelerinin belirlenip aralarındaki korelasyonu ortaya çıkarmak için yapılan bir çalışmadır.

Vitamin-D, yağda eriyen vitaminler arasında bulunan ve hormon benzeri fonksiyonları olan sterol grubudur. Vitamin-D’nin bilinen en önemli etkisi kemik sağlığı ve kalsiyum homeostazi üzerinedir.³⁴ Vitamin-D, hücre farklılaşmasını ve apoptozu desteklemenin yanısıra hücresel proliferasyonu, anjiyogenezi ve tümör hücresi invazyonunu inhibe ederek potansiyel antikanser özellik göstermektedir.^{156, 157} İlave olarak, vitamin-D’nin protoonkogenleri baskıladığı ve hücre çoğalması veya farklılaşması ile ilgili tümör baskılama genlerinin aktivasyonunu sağladığı ince ve kalın

bağırsaklar dahil olmak üzere çeşitli normal ve tümör dokularında gösterilmiştir.¹⁵⁸ Tüm bu mekanizmalar, vitamin-D'nin kanser önleyici etkilerini açıklamaktadır.

Vitamin-D, derinin epidermisinde UVB radyasyonu ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenebildiği gibi hayvan kaynaklı gıdalardan oluşan bir diyetle de alınabilir.¹⁵⁹ Vaka kontrol ve kohort çalışmalarında, güneş ışığının prostat, meme, yumurtalık ve kolon kanseri ölüm oranı veya insidansı ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁻¹³ Vitamin-D ile PCa riski arasındaki ilişkiye dair şaşırtıcı verilerin olduğu çalışmalar da vardır.¹⁶⁰ ABD'de yapılan bir çalışmada Solar UVB radyasyonunun meme, kolon, yumurtalık, prostat ve lenfoma dışı kanser risklerinin azalmasıyla ilişkili olduğu bulunurken, mesane, yemek borusu, böbrek, akciğer, pankreas, rektal, mide için ölüm oranları ile UVB radyasyonu arasında ters bir korelasyon bulundu.¹⁶¹ İlave olarak, 21 yıl takip edilen 153 PCa hastası ve 3261 sağlıklı kontrol grubunun olduğu beyaz erkeklerden oluşan bir çalışma, güneş ışığına maruziyetin PCa riskini önemli oranda azalttığını göstermiştir.¹⁶² Beyaz erkeklerde UVB maruziyet süreleri ile PCa insidansı ve ölüm oranları arasında ters bir korelasyon gözlemlenirken, öte yandan ABD kıtasında yalnızca siyah erkekler için PCa insidansı UVB radyasyonuna maruziyet ile önemli ölçüde ters ilişkili çıkmıştır.¹⁶³ 1950-1994 yılları arasında yapılan bir çalışmaya göre; Amerika'da yüksek enlemlerde bulunan bölgelerde Temmuz ayında maruz kalınan UVB'nin PCa ölüm riskini arttırdığı görülmüştür. Bu şekilde hem yüksek hem de düşük vitamin-D düzeylerinin PCa için risk oluşturduğunu göstermektedir.¹⁶⁴

Afrikalı-Amerikalı siyahi erkeklerde PCa insidansı, beyaz ırkın iki katıdır. Bunda vitamin-D eksikliğinin rolü olabilir, çünkü UVB radyasyonu yüksek melanin seviyeleri nedeniyle koyu pigmentli ciltte bloke edilir ve bu mekanizma 7-Dehidrokolesterolün vitamin-D'ye dönüşümünü engeller.¹⁶⁵ Biyokimyasal kanıtlar da bununla korele olarak prostat büyümesinde vitamin-D'nin rolünü desteklemektedir.¹⁶⁶

Hayvan modellerinde, vitamin-D ve analoglarının hücre proliferasyonu ve yayılmasını inhibe ettiği, bunun yanı sıra PCa hücrelerinde apoptozu uyardığı gösterilmiştir^{167, 168} Bu bulgular, androjen yoksunluğu tedavisinin başarısız olduğu bir durumda, PCa için terapötik ajanlar olarak vitamin-D analoglarının kullanılması için güçlü bir gerekçe sağlar.¹⁶⁹ Vitamin-D ile yapılan ilk klinik deneyler, sistemik uygulamasıyla ilişkili hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkarmıştır.¹⁷⁰

Hanchette ve Schwartz UVB'nin coğrafi dağılımı ile PCa mortalitesi arasında ters bir ilişki olduğunu gösterdiler.⁷ Luscombe ve ark. çocukluk çağında fazlaca güneşlenmiş çocuklarda UVB'nin PCa gelişimine karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca UVB'ye maruziyetin az olması ile daha genç yaşta PCa gelişimi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.¹⁷¹ John ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, UVB ile PCa riski arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür.¹⁶² Bunun sonucunda vitamin-D'nin UVB ve PCa arasındaki bağlantıyı sağladığı varsayılmıştır. Diyetle alınanın aksine güneş ışığına maruz kalmanın, serum vitamin-D'nin ana belirleyicisi olduğu bilinmektedir ve bu da vitamin-D'nin güneş ışığına maruz kalma ile PCa arasındaki ilişkiye aracılık ettiği hipotezine yol açmaktadır.¹⁷² Bu hipotez, önceden cilt kanseri teşhisi konmuş hastalarda gelişen ikincil kanserler üzerine yapılan bir çalışmada ele alınmıştır. Hasta verileri, güneşli (Avustralya, Singapur ve İspanya) veya daha az güneşli (Kanada, Danimarka, Finlandiya, vb.) olarak sınıflandırılan birçok ülkenin kanser kayıtlarından toplanmıştır. Araştırmacılar PCa'nın melanomdan sonra ikincil katı kanser riskinin güneşli ülkelere, daha az güneşli ülkelere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Buradan yola çıkarak derideki vitamin-D üretiminin, PCa dahil olmak üzere birçok malign tümör riskini azalttığı sonucuna varmışlardır.¹⁷³ .

Serum veya plazma vitamin-D seviyelerinin yüksek olması ile PCa riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada yaklaşık 13 yıllık takibe dayalı 149 PCa vakasını içeren vaka-kontrol çalışmasında, PCa riski başlangıç serum vitamin-D konsantrasyonu ile ters orantılı bulunmuştur.¹⁷⁴ Bu ilişkiyi destekleyen başka bir çalışmada düşük ve yüksek vitamin-D seviyelerine sahip olan 1451 kontrol 622 PCa hastasından alınan serum numunelerinde serum vitamin-D düzeylerinin düşüklüğü ile yüksek PCa riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur.¹⁷⁵ Ancak farklı bir çalışma kapsamında 18 yıl boyunca PCa vakası olan 1066 erkek ve 1.618 kontrol ile yapılan prospektif bir vaka kontrol çalışmasında, vitamin-D seviyeleri serumda fazla olan erkeklerde agresif PCa riskinde önemli ölçüde artış görülmüştür.¹⁷⁶

Vitamin-D ile PCa arasındaki ilişkiye dair etki etmeyen çalışmalarda bulunmaktadır. İsveç'te ve ABD'de PCa kanserli hastalar ve kontrol gruplarıyla yapılan vaka kontrol çalışmalarda diyetle alınan vitamin-D'nin PCa riski ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.^{177, 178} Aynı şekilde diyetle alınan vitamin-D ile PCa riski arasında ilişkinin saptanmadığı birçok çalışma mevcuttur.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ 45 gözlemsel çalışmadan alınan 26.769 vakanın meta-analizinde, diyetteki vitamin-D PCa riski ile anlamlı bir ilişki göstermedi.¹⁸² Ancak çalışma deneklerinin çoğu çok düşük vitamin-D alımına sahipti ve bu nedenle vitamin-D'nin PCa üzerindeki gerçek etkileri bu verilerle belirlenemediği gözlemlendi. vitamin-D metabolitlerinin serum veya plazma düzeylerini kullanan birçok vaka-kontrol çalışması, vitamin-D ile PCa arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır.^{9, 183, 184} 10 yıl boyunca takip edilen prostat, akciğer, kolorektal ve yumurtalık kanseri tarama çalışmasında 749 vaka ve 781 kontrol içeren bir vaka-kontrol çalışmasında mevsime göre standardize edilmiş serum vitamin-D artışı ile genel PCa riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir eğilim gözlenmedi.¹⁸⁵ Bizim çalışmamızda PCa

ile vitamin-D arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur. Hasta grubunda serum vitamin-D düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

Birkaç agresif özellikli tümör için yararlı bir prognostik belirteç olduğu bilinen fibrin degradasyonunun kararlı bir son ürünü olan D-Dimer'in sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PCa hastalarında önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir.¹⁸⁶ Pıhtılaşma sistemindeki anormallikler, çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeylerinin değiştiğinin gözlemlendiği kanser hastalarında uzun süredir bilinmektedir.^{187, 188} Ayrıca, tromboembolizmin kanser hastalarında ikinci en sık ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁹ Belirgin tromboz olmasa bile, solid tümörü olan hastalar sıklıkla subklinik protrombotik veya aşırı pıhtılaşabilir durumlarla başvururlar.^{190, 191} Bununla birlikte, pıhtılaşmadaki bu tür anormalliklerin malign sürecin patogenezinde veya ilerlemesinde herhangi bir önemi olup olmadığı hala açık değildir. Antitrombin III ve D-Dimer'in plazma seviyeleri aracılığıyla ölçülen pıhtılaşma ve fibrinoliz aktivasyonunun kapsamının, kolorektal, meme, yumurtalık ve akciğer dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde tümör evresi, metastazla ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{144, 192-194} Ancak PCa ile D-Dimer arasındaki ilişki ile alakalı yapılan çalışmalar çelişkilidir. Pıhtılaşma ve fibrinoliz sisteminin bileşenlerinin de PCa'nın patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığını gösteren çalışmalar çoğunluktadır. Örneğin, pıhtılaştırıcı proteazların majör bir plazma inhibitörü olan antitrombinin PCa dokusunda yaygın olarak eksprese edildiği ancak artan tümör derecesi ile birlikte azaldığı gözlemlenmiştir.¹⁹⁵ Ayrıca PCa hastalarında plazma antitrombinin düzeylerinin prostat ameliyatı sonrası arttığı gözlenmiştir.¹⁹⁶ Caine ve ark. prostat ameliyatından 3 ay ve 12 ay sonraki serum D-Dimer düzeylerinin ameliyat öncesi D-Dimer düzeyleri ile arasında fark olmadığını ortaya koymuşlardır.¹⁹⁷ Bunu destekleyen Hong ve ark. prostat

kanserli hastalarda diğerlerine kıyasla fibrinojen düzeyleri arasında fark olmadığını bulmuşlardır.¹⁵⁰

Aksine başka çalışmalarda yükselmiş bir plazma fibrinojen seviyesinin, malign kanser hastalarda daha kötü sağkalımın bağımsız bir göstergesi olduğuna dair güçlü kanıtlar bulmuşlardır.¹⁵¹ Artmış fibrinojen seviyesine sahip hastalar, sağlıklı bireylerden ve kanser hastası olmayan bireylerden önemli ölçüde daha düşüktür. Thurner ve ark. prostat kanserli hastalarda yüksek plazma fibrinojen düzeyi ile kanser hastası olmayan insanlardaki plazma fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır.¹⁹⁸ Bir meta-analizde, araştırmacılar tedavi öncesi yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin prostat kanserli hastalarda kansere özgü sağkalımı öngörebileceğini bildirdi.¹⁹⁹ 2017’de prostat kanserli hastalarda D-Dimer düzeyinin diğer benign prostat hiperplazisi olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulundu. Bu çalışmanın devamı olarak yapılan başka bir çalışmada da sonuçlar aynıydı ve PCa olan hastalarda D-Dimer düzeyinin yükseldiği saptandı.²⁰⁰ Yapılan bu çalışma, ilerlemiş prostat kanserli hastalarda, organa sınırlı hastalığı olan hastalardan daha yüksek fibrinojen seviyeleri göstermiştir. Literatürde PCa’nın fibrinojen ve D-Dimer düzeyleri ile korelasyonu ile ilgili sınırlı sayıda makale bulunmaktadır. PCa diğer kanserlerle karşılaştırıldığında, bu pıhtılaşma faktörlerinin lokalize PCa ile ilgili klinik önemine ilişkin veriler yetersizdir. Çalışmamız kapsamında, prostat kanserli hastaların ve kontrol grubunun serum D-Dimer düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilmiştir. Hasta grubunda serum D-Dimer düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur

Vitamin-D’nin hemostaz üzerindeki doğrudan etkileri iyi belirlenmemiştir, ancak son zamanlardaki moleküler çalışmalar, vitamin-D analoglarının trombojenisiteyi baskılayabildiğini ve fibrinolizi artırarak intimal plak oluşumunu azaltabileceğini öne sürmektedir.^{201, 202} Vitamin-D seviyesinin düşük konsantrasyonlarda olması ve bunun

sonucu olarak fibrinojen ve C Reaktif Protein konsantrasyonlarındaki aşırı yükselmeler vitamin-D ve D-Dimer arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir. Mevcut vitamin-D durumu, dolaşımdaki trombolitik tedavi ve D-Dimer konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir; ve vitamin-D takviyesinin antitrombotik homeostazın sürdürülmesinde önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda PCa'lı hastalarda ölçülen vitamin-D ve D-Dimer arasındaki korelasyon zıt ilişkilidir. Ancak vitamin-D ile D-Dimer arasındaki korelasyon anlamlı bulunmamıştır. Kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda D-Dimer serum seviyeleri yüksek, vitamin-D serum seviyeleri düşük bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda belirtilen sonuçlara göre PCa tanısı konmuş hastalarda ve kontrol gruplarında serum vitamin-D ve D-Dimer seviyeleri ölçülmüş ve birbirleriyle olan korelasyonları incelenmiştir.

- Yapılan çalışma sonucunda hastalarda kontrol grubuna kıyasla yaş ortalaması arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.
- Hasta grubunda serum vitamin-D düzeyi kontrol grubundan düşük bulunmuştur.
- Hasta grubunda serum D-Dimer düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
- Vitamin-D ve D-Dimer arasındaki korelasyon PCa hastalarında anlamlı olmayan bir korelasyonun ortaya çıkmasına neden olmuştur. PCa hastalarında artan trombozla ilişkili olarak D-Dimer seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiş, vitamin-D seviyelerinin PCa'da düşük olduğu kontrol grubuyla kıyaslanarak ortaya konmuştur.

Sonuç olarak;

- PCa hastalarında vitamin-D seviyeleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuş ve D-Dimer'ın hastalığın prognozunda bir biyobelirteç olarak kullanılması öngörülmüştür. Vitamin-D ile D-Dimer arasındaki korelasyon anlamlı olarak tespit edilmemiştir. Bizim bulduğumuz sonuçlara ek bu korelasyonun daha ileri çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, Jones KM, Kwon Y, Gingrich JR, Aronson WJ, Nsouli I, Iyer P, Cartagena R. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program# 407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemporary clinical trials*, 2009, 30: 81-87.
2. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*, 1994, 60: 619-630.
3. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116: 2062-2072.
4. Wei MY, Giovannucci EL. Vitamin D and multiple health outcomes in the Harvard cohorts. *Molecular nutrition & food research*, 2010, 54: 1114-1126.
5. Vitamin D. D. Feldman, FH Glorieux and JW Pike. 1997.
6. Schwartz GG, Hulka B. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer?(Hypothesis). *Anticancer research*, 1990, 10: 1307-1311.
7. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992, 70: 2861-2869.
8. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, Lobaugh B, Drezner MK, Vogelmann JH, Orentreich N. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 1993, 2: 467-472.

9. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A, Holick MF. Serum vitamin D metabolite levels and the subsequent development of prostate cancer (Hawaii, United States). *Cancer Causes & Control*, 1998, 9: 425-432.
10. Bikle DD. Clinical counterpoint: vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocrine reviews*, 1992, 13: 765-784.
11. Van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh J. Does sunlight prevent cancer? A systematic review. *European journal of cancer*, 2006, 42: 2222-2232.
12. Freedman D, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, 2002, 59: 257-262.
13. Kricker A, Armstrong B. Does sunlight have a beneficial influence on certain cancers? *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 132-139.
14. Hanna DL, White RH, Wun T. Biomolecular markers of cancer-associated thromboembolism. *Critical reviews in oncology/hematology*, 2013, 88: 19-29.
15. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical chemistry*, 2011, 57: 1256-1262.
16. Blombäck B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen–fibrin transition in blood coagulation. *Nature*, 1978, 275: 501-505.
17. Gaffney PJ. Fibrin degradation products: a review of structures found in vitro and in vivo. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 936: 594-610.
18. Zhu L-R, Li J, Chen P, Jiang Q, Tang X-P. Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis

- for small cell lung cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 2016, 18: 178-188.
19. Ohara S, Suda K, Tomizawa K, Takemoto T, Fujino T, Hamada A, Koga T, Nishino M, Chiba M, Sato K. Prognostic value of plasma fibrinogen and D-dimer levels in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Surgery today*, 2020, 50: 1427-1433.
 20. Kyprianou N. Apoptosis: therapeutic significance in the treatment of androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer. *World journal of urology*, 1994, 12: 299-303.
 21. Coffey DS. Similarities of prostate and breast cancer: evolution, diet, and estrogens. *Urology*, 2001, 57: 31-38.
 22. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2010, 60: 70-98.
 23. Stenman U-H, Paus E, Allard W, Andersson I, Andres C, Barnett T, Becker C, Belenky A, Bellanger L, Pellegrino C. Summary report of the TD-3 workshop: characterization of 83 antibodies against prostate-specific antigen. *Tumor biology*, 1999, 20: 1-12.
 24. Wang M, Papsidero L, Kuriyama M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *The Prostate*, 1981, 2: 89-96.
 25. Billis A, Meirelles LR, Magna LA, Baracat J, Prando A, Ferreira U. Extent of prostatic atrophy in needle biopsies and serum PSA levels: is there an association? *Urology*, 2007, 69: 927-930.

26. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE In *Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician*, Mayo Clinic Proceedings, (editör).^(editörler). Elsevier: 1994; 59-68.
27. Hanks GE, Hanlon AL, Lee WR, Slivjak A, Schultheiss TE. Pretreatment prostate-specific antigen doubling times: clinical utility of this predictor of prostate cancer behavior. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1996, 34: 549-553.
28. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018, 68: 297-316.
29. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86: 724-731.
30. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A, Glynn NW, Gutai JP, Kuller LH. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men: a 13-year follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *American journal of epidemiology*, 1997, 146: 609-617.
31. MacLennan GT, Larson TR, Schaumburg R. *Prostate cancer: What every man--and his family--needs to know*. Baskı. Villard Books, 1999.
32. Robboy SJ. *Robboy's pathology of the female reproductive tract*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2009.

33. Vaňhara P, Hampl A, Kozubík A, Souček K. Growth/differentiation factor-15: prostate cancer suppressor or promoter? *Prostate cancer and prostatic diseases*, 2012, 15: 320-328.
34. Biyokimyasal DVn. Laboratuvar Değerlendirmesi.
35. Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Kazmi I. Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2022, 20: 231-241.
36. Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011, 54: 99-119.
37. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2008, 3: 1535.
38. Jäpelt RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*, 2013, 4: 136.
39. HoRsT RL, Reinhardt TA, Reddy GS. Vitamin D metabolism. *Vitamin D*, 2005, 1: 15-36.
40. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of lipid research*, 2014, 55: 13-31.
41. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 2011, 1814: 186-199.
42. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2011, 25: 543-559.

43. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international*, 2013, 92: 77-98.
44. Pike JW, Meyer MB. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2014, 144: 5-11.
45. Duran A, Hernandez ED, Reina-Campos M, Castilla EA, Subramaniam S, Raghunandan S, Roberts LR, Kisseleva T, Karin M, Diaz-Meco MT. p62/SQSTM1 by binding to vitamin D receptor inhibits hepatic stellate cell activity, fibrosis, and liver cancer. *Cancer cell*, 2016, 30: 595-609.
46. Nemere I, Safford SE, Rohe B, DeSouza MM, Farach-Carson MC. Identification and characterization of 1, 25D3-membrane-associated rapid response, steroid (1, 25D3-MARRS) binding protein. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 89: 281-285.
47. Slominski AT, Kim T-K, Hobrath JV, Oak AS, Tang EK, Tieu EW, Li W, Tuckey RC, Jetten AM. Endogenously produced nonclassical vitamin D hydroxy-metabolites act as “biased” agonists on VDR and inverse agonists on ROR α and ROR γ . *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2017, 173: 42-56.
48. Slominski A, Semak I, Zjawiony J, Wortsman J, Li W, Szczesniwski A, Tuckey RC. The cytochrome P450_{scc} system opens an alternate pathway of vitamin D₃ metabolism. *The FEBS journal*, 2005, 272: 4080-4090.
49. Guryev O, Carvalho R, Usanov S, Gilep A, Estabrook R. A pathway for the metabolism of vitamin D₃: unique hydroxylated metabolites formed during

- catalysis with cytochrome P450scc (CYP11A1). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100: 14754-14759.
50. Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 2018, 50: 1-14.
 51. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*, 2011, 32: 81-151.
 52. Slominski AT, Kim T-K, Li W, Yi A-K, Postlethwaite A, Tuckey RC. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2014, 144: 28-39.
 53. Tongkao-On W, Carter S, Reeve VE, Dixon KM, Gordon-Thomson C, Halliday GM, Tuckey RC, Mason RS. CYP11A1 in skin: an alternative route to photoprotection by vitamin D compounds. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2015, 148: 72-78.
 54. Slominski AT, Brożyna AA, Skobowiat C, Zmijewski MA, Kim T-K, Janjetovic Z, Oak AS, Jozwicki W, Jetten AM, Mason RS. On the role of classical and novel forms of vitamin D in melanoma progression and management. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018, 177: 159-170.
 55. Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, Jóźwicki W, Jetten AM, Mason RS, Tuckey RC, Elmetts CA. Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Laboratory Investigation*, 2017, 97: 706-724.
 56. Slominski AT, Kim T-K, Takeda Y, Janjetovic Z, Broz AA, Skobowiat C, Wang J, Postlethwaite A, Li W, Tuckey RC. ROR α and ROR γ are expressed in human

- skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy- and 20, 23-dihydroxyvitamin D. *The FASEB Journal*, 2014, 28: 2775.
57. Cook DN, Kang HS, Jetten AM. Retinoic acid-related orphan receptors (RORs): regulatory functions in immunity, development, circadian rhythm, and metabolism. *Nuclear receptor research*, 2015, 2.
58. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2012, 523: 9-18.
59. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*, 2014, 21: 319-329.
60. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Two Vitamin D Response Elements Function in the Rat 1, 25-Dihydroxyvitamin D 24-Hydroxylase Promoter (*). *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270: 1675-1678.
61. Meyer MB, Goetsch PD, Pike JW. A downstream intergenic cluster of regulatory enhancers contributes to the induction of CYP24A1 expression by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285: 15599-15610.
62. Kim M-S, Fujiki R, Kitagawa H, Kato S. RETRACTED: 1α , 25 (OH) 2D₃-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene. *Molecular and cellular endocrinology*, 2007, 265: 168-173.
63. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological reviews*, 2012.
64. Khundmiri S, Murray R, Lederer E. PTH and vitamin D. *Compr Physiol* 6: 561–601. 2016.

65. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine*, 2010, 61: 91.
66. Zierold C, Nehring JA, Deluca HF. Nuclear receptor 4A2 and C/EBP β regulate the parathyroid hormone-mediated transcriptional regulation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2007, 460: 233-239.
67. ROST CR, BIKLE DD, KAPLAN RA. In Vitro Stimulation of 25-Hydroxycholecalciferol 1 α -Hydroxylation by Parathyroid Hormone in Chick Kidney Slices: Evidence for a Role for Adenosine 3', 5'-Monophosphate. *Endocrinology*, 1981, 108: 1002-1006.
68. Zierold C, Reinholz GG, Mings JA, Prahl JM, DeLuca HF. Regulation of the porcine 1, 25-dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone in AOK-B50 cells. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2000, 381: 323-327.
69. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98: 13572-13576.
70. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2010, 298: F485-F499.
71. Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology*, 2005, 146: 5358-5364.

72. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase expression in vitro. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2007, 293: F1577-F1583.
73. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, Ono K, Kakitani M, Tomizuka K, Fujita T. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2005, 289: F1088-F1095.
74. Bischoff-Ferrari H, Can U, Staehelin H, Platz A, Henschkowski J, Michel B, Dawson-Hughes B, Theiler R. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*, 2008, 42: 597-602.
75. Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public health nutrition*, 2011, 14: 938-939.
76. Migliaccio S, Di Nisio A, Magno S, Romano F, Barrea L, Colao AM, Muscogiuri G, Savastano S. Vitamin D deficiency: a potential risk factor for cancer in obesity? *International Journal of Obesity*, 2022, 46: 707-717.
77. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14: 342-357.
78. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Annals of tropical paediatrics*, 2006, 26: 1-16.
79. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical pediatrics*, 2007, 46: 42-44.

80. Brot C, Vestergaard P, Kolthoff N, Gram J, Hermann AP, Sørensen OH. Vitamin D status and its adequacy in healthy Danish perimenopausal women: relationships to dietary intake, sun exposure and serum parathyroid hormone. *British journal of nutrition*, 2001, 86: S97-S103.
81. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2007, 22: V28-V33.
82. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American journal of clinical nutrition*, 2008, 88: 1519-1527.
83. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987, 64: 1165-1168.
84. Clemens T, Henderson S, Adams J, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*, 1982, 319: 74-76.
85. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *The Journal of nutrition*, 2008, 138: 1482-1490.
86. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 2000, 72: 690-693.
87. Adams JS, Hewison M, Favus M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral*

metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 200-202.

88. Grey A, Lucas J, Home A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90: 2122-2126.
89. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80: 1706S-1709S.
90. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzner JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90: 3215-3224.
91. Aaron J, Stasiak L, Gallagher J, Longton E, Nicholson M, Anderson J, Nordin B. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *The Lancet*, 1974, 303: 229-233.
92. Holick MF In *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*, Mayo Clinic Proceedings, (editör).^(editörler). Elsevier: 2006; 353-373.
93. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 2716-2721.
94. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*, 2005, 293: 2257-2264.

95. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck A, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 2009, 339.
96. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimannno M, Flandina C, Tumminello FM, Leto G. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharmaceutical biology*, 2015, 53: 1399-1434.
97. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*, 2008, 454: 436-444.
98. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocrine-related cancer*, 2010, 17: R19-R38.
99. Moreno J, Krishnan AV, Swami S, Nonn L, Peehl DM, Feldman D. Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer research*, 2005, 65: 7917-7925.
100. Yuan L, Jiang R, Yang Y, Ding S, Deng H. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits growth of the breast cancer cell line MCF-7 and downregulates cytochrome P4501B1 through the COX-2/PGE2 pathway. *Oncology reports*, 2012, 28: 2131-2137.
101. Thill M, Hoellen F, Becker S, Dittmer C, Fischer D, Kuemmel S, Salehin D, Friedrich M, Koester F, Diedrich K. Expression of prostaglandin-and vitamin D-metabolising enzymes in benign and malignant breast cells. *Anticancer research*, 2012, 32: 367-372.
102. Cordes T, Hoellen F, Dittmer C, Salehin D, Kümmel S, Friedrich M, Köster F, Becker S, Diedrich K, Thill M. Correlation of prostaglandin metabolizing

- enzymes and serum PGE2 levels with vitamin D receptor and serum 25 (OH) 2D3 levels in breast and ovarian cancer. *Anticancer research*, 2012, 32: 351-357.
103. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl DM. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer research*, 2006, 66: 4516-4524.
 104. Wang Q, He Y, Shen Y, Zhang Q, Chen D, Zuo C, Qin J, Wang H, Wang J, Yu Y. Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289: 11681-11694.
 105. Bessler H, Djaldetti M. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the interaction between immune and colon cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2012, 66: 428-432.
 106. Nair-Shalliker V, Armstrong BK, Fenech M. Does vitamin D protect against DNA damage? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2012, 733: 50-57.
 107. Fedirko V, Bostick RM, Long Q, Flanders WD, McCullough ML, Sidelnikov E, Daniel CR, Rutherford RE, Shaukat A. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2010, 19: 280-291.
 108. Peehl DM, Shinghal R, Nonn L, Seto E, Krishnan AV, Brooks JD, Feldman D. Molecular activity of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in primary cultures of human

- prostatic epithelial cells revealed by cDNA microarray analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 92: 131-141.
109. Lambert JR, Kelly JA, Shim M, Huffer WE, Nordeen SK, Baek SJ, Eling TE, Lucia MS. Prostate derived factor in human prostate cancer cells: gene induction by vitamin D via a p53-dependent mechanism and inhibition of prostate cancer cell growth. *Journal of cellular physiology*, 2006, 208: 566-574.
 110. 鮑柏穎. Protective role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. *INTERNATIONAL JOURNAL OF*, 2008.
 111. Zhang X, Li P, Bao J, Nicosia SV, Wang H, Enkemann SA, Bai W. Suppression of death receptor-mediated apoptosis by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 revealed by microarray analysis. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280: 35458-35468.
 112. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutrition reviews*, 2008, 66: S116-S124.
 113. Wilson EN, Bristol ML, Di X, Maltese WA, Koterba K, Beckman MJ, Gewirtz DA. A switch between cytoprotective and cytotoxic autophagy in the radiosensitization of breast tumor cells by chloroquine and vitamin D. *Hormones and Cancer*, 2011, 2: 272-285.
 114. Sharma K, Goehe RW, Di X, Hicks MA, Torti SV, Torti FM, Harada H, Gewirtz DA. A novel cytostatic form of autophagy in sensitization of non-small cell lung cancer cells to radiation by vitamin D and the vitamin D analog, EB 1089. *Autophagy*, 2014, 10: 2346-2361.
 115. Bikle DD. Extrarenal synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D and its health implications. İçinde: *Vitamin D*, Springer, 2010: 277-295.

116. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal*, 2012, 441: 61-76.
117. Al-Azhri J, Zhang Y, Bshara W, Zirpoli G, McCann SE, Khoury T, Morrison CD, Edge SB, Ambrosone CB, Yao S. Tumor Expression of Vitamin D Receptor and Breast Cancer Histopathological Characteristics and PrognosisTumor Expression of Vitamin D Receptor and Breast Cancer. *Clinical cancer research*, 2017, 23: 97-103.
118. Zhang Y, Guo Q, Zhang Z, Bai N, Liu Z, Xiong M, Wei Y, Xiang R, Tan X. VDR Status Arbitrates the Prometastatic Effects of Tumor-Associated MacrophagesVDR Suppression Mediates the Prometastatic Effect of TAMs. *Molecular Cancer Research*, 2014, 12: 1181-1191.
119. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, Milanezi F, Paredes J, Costa JL, Schmitt F. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions Vitamin D pathways unbalanced in breast lesions. *BMC cancer*, 2010, 10: 1-10.
120. Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, Fiorentino M, Fang F, Lis R, Fiore C, Penney KL, Ma J, Kantoff PW. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *Journal of clinical oncology*, 2011, 29: 2378.
121. Srinivasan M, Parwani AV, Hershberger PA, Lenzner DE, Weissfeld JL. Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2011, 123: 30-36.

122. Hsu J-W, Yasmin-Karim S, King MR, Wojciechowski JC, Mickelsen D, Blair ML, Ting H-J, Ma W-L, Lee Y-F. Suppression of prostate cancer cell rolling and adhesion to endothelium by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃. *The American journal of pathology*, 2011, 178: 872-880.
123. Matusiak D, Benya RV. CYP27A1 and CYP24 expression as a function of malignant transformation in the colon. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2007, 55: 1257-1264.
124. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *The Journal of Immunology*, 2008, 181: 7090-7099.
125. Albertson DG, Ylstra B, Segreaves R, Collins C, Dairkee SH, Kowbel D, Kuo W-L, Gray JW, Pinkel D. Quantitative mapping of amplicon structure by array CGH identifies CYP24 as a candidate oncogene. *Nature genetics*, 2000, 25: 144-146.
126. Cross HS, Bises G, Lechner D, Manhardt T, Kállay E. The vitamin D endocrine system of the gut—its possible role in colorectal cancer prevention. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005, 97: 121-128.
127. Tannour-Louet M, Lewis SK, Louet JF, Stewart J, Addai JB, Sahin A, Vangapandu HV, Lewis AL, Dittmar K, Pautler RG. Increased expression of CYP24A1 correlates with advanced stages of prostate cancer and can cause resistance to vitamin D₃-based therapies. *The FASEB Journal*, 2014, 28: 364-372.
128. Brożyna AA, Jochymski C, Janjetovic Z, Jóźwicki W, Tuckey RC, Slominski AT. CYP24A1 expression inversely correlates with melanoma progression:

- clinic-pathological studies. *International journal of molecular sciences*, 2014, 15: 19000-19017.
129. Tieu EW, Tang EK, Chen J, Li W, Nguyen MN, Janjetovic Z, Slominski A, Tuckey RC. Rat CYP24A1 acts on 20-hydroxyvitamin D3 producing hydroxylated products with increased biological activity. *Biochemical pharmacology*, 2012, 84: 1696-1704.
 130. Fan Z, Wang Z, Chen W, Cao Z, Li Y. Association between the CYP11 family and six cancer types. *Oncology Letters*, 2016, 12: 35-40.
 131. Jernberg E, Thysell E, Bovinder Ylitalo E, Rudolfsson S, Crnalic S, Widmark A, Bergh A, Wikström P. Characterization of prostate cancer bone metastases according to expression levels of steroidogenic enzymes and androgen receptor splice variants. *PloS one*, 2013, 8: e77407.
 132. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, 113: 2878-2887.
 133. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, 70: 2411-2420.
 134. Hoeprich Jr PD, Doolittle RF. Dimeric half-molecules of human fibrinogen are joined through disulfide bonds in an antiparallel orientation. *Biochemistry*, 1983, 22: 2049-2055.
 135. Mosesson MW, Siebenlist KR, Hainfeld JF, Wall J. The covalent structure of factor XIIIa crosslinked fibrinogen fibrils. *Journal of structural biology*, 1995, 115: 88-101.
 136. Varjú I, Tóth E, Farkas ÁZ, Farkas VJ, Komorowicz E, Feller T, Kiss B, Kellermayer MZ, Szabó L, Wacha A. Citrullinated fibrinogen forms densely

- packed clots with decreased permeability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2022, 20: 2862-2872.
137. Gaffney P, Joe F. The lysis of crosslinked human fibrin by plasmin yields initially a single molecular complex, D dimer-E. *Thrombosis Research*, 1979, 15: 673-687.
 138. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology*, 1995, 41: 159-165.
 139. Wells P. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007, 5: 41-50.
 140. Lee AY. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer treatment reviews*, 2002, 28: 137-140.
 141. Blackwell K, Haroon Z, Broadwater G, Berry D, Harris L, Iglehart JD, Dewhirst M, Greenberg C. Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *Journal of clinical oncology*, 2000, 18: 600-600.
 142. Xu L, He F, Wang H, Gao B, Wu H, Zhao S. A high plasma D-dimer level predicts poor prognosis in gynecological tumors in East Asia area: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, 8: 51551.
 143. Zhu L-R, Li J, Chen P, Jiang Q, Tang X-P. Clinical significance of plasma fibrinogen and D-dimer in predicting the chemotherapy efficacy and prognosis for small cell lung cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 2016, 18: 178-188.
 144. Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, Van Dam P, Prove A, Lemmens J, Vermeulen P. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with

- tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *British journal of cancer*, 2002, 86: 389-395.
145. Çalışkan S, Sungur M. Fibrinogen and D-dimer levels in prostate cancer: preliminary results. *Prostate International*, 2017, 5: 110-112.
 146. Takeuchi H, Ikeuchi S, Kitagawa Y, Shimada A, Oishi T, Isobe Y, Kubochi K, Kitajima M, Matsumoto S. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2007, 22: 2222-2227.
 147. Diao D, Wang Z, Cheng Y, Zhang H, Guo Q, Song Y, Zhu K, Li K, Liu D, Dang C. D-dimer: not just an indicator of venous thrombosis but a predictor of asymptomatic hematogenous metastasis in gastric cancer patients. *PloS one*, 2014, 9: e101125.
 148. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2004, 101: 77-82.
 149. Inanc M, Er O, Karaca H, Berk V, Ozkan M, Dikilitas M, Elmali F. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J buon*, 2013, 18: 391-397.
 150. Hong SK, Ko DW, Park J, Kim IS, Doo SH, Yoon CY, Park H, Lee WK, Kim DS, Jeong SJ. Alteration of antithrombin III and D-dimer levels in clinically localized prostate cancer. *Korean Journal of Urology*, 2010, 51: 25-29.

151. Perisanidis C, Psyrri A, Cohen E, Engelmann J, Heinze G, Perisanidis B, Stift A, Filipits M, Kornek G, Nkenke E. Prognostic role of pretreatment plasma fibrinogen in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer treatment reviews*, 2015, 41: 960-970.
152. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 2020, 13: 1265-1275.
153. Cohen J. Statistical power analysis. *Current directions in psychological science*, 1992, 1: 98-101.
154. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018, 68: 394-424.
155. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2006. 2005.
156. Holt SK, Kwon EM, Peters U, Ostrander EA, Stanford JL. Vitamin D pathway gene variants and prostate cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2009, 18: 1929-1933.
157. Holick MF. Vitamin D: its role in cancer prevention and treatment. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 49-59.
158. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 2003, 3: 601-614.
159. Jeon S-M, Shin E. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & molecular medicine*, 2018, 50: 1-14.
160. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 65-79.

161. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*, 2002, 94: 1867-1875.
162. John EM, Dreon DM, Koo J, Schwartz GG. Residential sunlight exposure is associated with a decreased risk of prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 89: 549-552.
163. Colli JL, Grant WB. Solar ultraviolet B radiation compared with prostate cancer incidence and mortality rates in United States. *Urology*, 2008, 71: 531-535.
164. Grant WB. Geographic variation of prostate cancer mortality rates in the United States: implications for prostate cancer risk related to vitamin D. *International journal of cancer*, 2004, 111: 470-471.
165. Devashis M, Bell N. Racial, geographic, genetic, and body habitus effects on vitamin D metabolism. *Vitamin D.*, 1997: 521-539.
166. Chen TC, Holick MF. Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2003, 14: 423-430.
167. Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biologic interactions and clinical potentials. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1998, 17: 353-360.
168. Bhatia V, Saini MK, Shen X, Bi LX, Qiu S, Weigel NL, Falzon M. EB1089 inhibits the parathyroid hormone-related protein-enhanced bone metastasis and xenograft growth of human prostate cancer cells. *Molecular cancer therapeutics*, 2009, 8: 1787-1798.
169. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation during androgen deprivation therapy for prostate cancer: a critical review. *The oncologist*, 2012, 17: 1171-1179.

170. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *The Journal of urology*, 1998, 159: 2035-2040.
171. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, Liu S, Saxby MF, Jones PW, Strange RC. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *The Lancet*, 2001, 358: 641-642.
172. Schwartz GG In *Vitamin D in health and disease: Vitamin D and the epidemiology of prostate cancer*, Seminars in dialysis, (editor).^(editörler). Wiley Online Library: 2005; 276-289.
173. Tuohimaa P, Pukkala E, Scélo G, Olsen JH, Brewster DH, Hemminki K, Tracey E, Weiderpass E, Kliewer EV, Pompe-Kirn V. Does solar exposure, as indicated by the non-melanoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possible explanation. *European journal of cancer*, 2007, 43: 1701-1712.
174. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes & Control*, 2000, 11: 847-852.
175. Tuohimaa P, Tenkanen L, Syvala H, Lumme S, Hakulinen T, Dillner J, Hakama M. Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2007, 16: 302-307.
176. Li H, Stampfer MJ, Hollis JBW, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS medicine*, 2007, 4: e103.

177. Chan JM, Giovannucci E, Andersson S-O, Yuen J, Adami H-O, Wolk A. Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes & Control*, 1998, 9: 559-566.
178. Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2002, 11: 719-725.
179. Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 2005, 81: 1147-1154.
180. Tavani A, Bertuccio P, Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Dietary intake of calcium, vitamin D, phosphorus and the risk of prostate cancer. *European Urology*, 2005, 48: 27-33.
181. Park S-Y, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium, vitamin D, and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 2007, 166: 1259-1269.
182. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45 observational studies. *Nutrition and cancer*, 2008, 60: 421-441.
183. Gann PH, Ma J, Hennekens CH, Hollis BW, Haddad JG, Stampfer MJ. Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 1996, 5: 121-126.

184. Jacobs ET, Giuliano AR, Martínez MaE, Hollis BW, Reid ME, Marshall JR. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1, 25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 89: 533-537.
185. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, Horst RL, Hollis BW, Huang W-Y, Shikany JM. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, 100: 796-804.
186. Caine GJ, Lip GY, Stonelake PS, Ryan P, Blann AD. Platelet activation, coagulation and angiogenesis in breast and prostate carcinoma. *Thrombosis and haemostasis*, 2004, 92: 185-190.
187. Bick RL In *Coagulation abnormalities in malignancy: a review*, Seminars in thrombosis and hemostasis, (editör).^(editörler). Copyright© 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.: 1992; 353-372.
188. Zacharski LR, Ornstein DL, Memoli VA, Rousseau SM, Kisiel W. Expression of the factor VII activating protease, hepsin, in situ in renal cell carcinoma. *Thrombosis and haemostasis*, 1998, 79: 876-877.
189. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta haematologica*, 2001, 106: 18-24.
190. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer and Metastasis Reviews*, 1992, 11: 237-248.
191. Falanga A, Rickles FR In *Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient*, Seminars in thrombosis and hemostasis, (editör).^(editörler). Copyright© 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.: 1999; 173-182.

192. Kılıc M, Yoldas O, Keskek M, Ertan T, Tez M, Gocmen E, Koc M. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 2008, 10: 238-241.
193. Koh SC, Tham K-F, Razvi K, Oei P-L, Lim F-K, Roy A-C, Prasad R. Hemostatic and fibrinolytic status in patients with ovarian cancer and benign ovarian cysts: could D-dimer and antithrombin III levels be included as prognostic markers for survival outcome? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2001, 7: 141-148.
194. Ursavaş A, Karadag M, Uzaslan E, Yesilkaya S, Coskun F, Ercument E. Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *European Journal of General Medicine*, 2010, 7: 155-160.
195. Cao Y, Lundwall Å, Gadaleanu V, Lilja H, Bjartell A. Anti-thrombin is expressed in the benign prostatic epithelium and in prostate cancer and is capable of forming complexes with prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2. *The American journal of pathology*, 2002, 161: 2053-2063.
196. Beecken WD, Bentas W, Engels K, Glienke W, Urbschat A, Jonas D, Binder J, Scharrer I. Reduced plasma levels of coagulation factors in relation to prostate cancer. *The Prostate*, 2002, 53: 160-167.
197. Caine GJ, Ryan P, Lip GY, Blann AD. Significant decrease in angiopoietin-1 and angiopoietin-2 after radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Cancer letters*, 2007, 251: 296-301.
198. Thurner E-M, Krenn-Pilko S, Langsenlehner U, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, Kapp KS, Langsenlehner T. The association of an elevated plasma fibrinogen

- level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients. *World journal of urology*, 2015, 33: 1467-1473.
199. Song H, Kuang G, Zhang Z, Ma B, Jin J, Zhang Q. The prognostic value of pretreatment plasma fibrinogen in urological cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer*, 2019, 10: 479.
200. Kalkan S, Caliskan S. High D-dimer levels are associated with prostate cancer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2020, 66: 649-653.
201. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2006, 186: 20-28.
202. Koyama T, Shibakura M, Ohsawa M, Kamiyama R, Hirose S. Anticoagulant effects of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ on human myelogenous leukemia cells and monocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 1998, 92: 160-167.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı : Mahmut AKTÜRK
Doğum tarihi :
Doğum yeri :
Medeni hali :
Uyruğu :
Adres :
Tel :
Faks :
E-mail :
Eğitim
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce : Orta Derece

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU



SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Health Sciences

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹

Öğrencinin Adı ve Soyadı	MAHMUT AKTÖRK
Öğrencinin Numarası	
Ana Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Yüksek Lisans

Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 12	% 15
II. Genel Bilgiler	% 13	% 35
III. Materyal ve Metod	% 29	% 35
IV. Bulgular	% 11	% 15
V. Tartışma	% 6	% 20

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
MAHMUT AKTÖRK	Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ
1.2.2023	1.2.2023
İmza:	İmza:

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/L₁ 10
Konu : Etik Kurul Kararı

30.09.2021

Sayın: Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz "**Prostat kanserli hastalarda vitamin-D ve D-dimer seviyelerinin belirlenmesi**" isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :
1. Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		Prostat kanserli hastalarda vitamin-D ve D-dimer seviyelerinin belirlenmesi
KARAR BİLGİLERİ	Toplantı Sayısı: 06 Karar No:67	Tarih: 30.09.2021
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin BAP tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	