

D Vitamini ve Meme Kanseri

Vitamin D and Breast Cancer

Aylin Çerçi¹, Aylin Ayaz¹

¹Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalar, hormon benzeri etki eden D vitamininin kemik metabolizması dışında diğer organların işlevlerinde de önemli rol oynadığını göstermekte ve birçok hastalıkla olan ilişkisi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Kanser, otoimmün hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi bazı hastalıkların gelişimi ile D vitamini arasındaki ilişki de üzerinde en fazla çalışılan konulardan biri olmuştur. Menopozal durum, tümörün karakteristiği ve optimal D vitamini alımı ve kandaki düzeyi de üzerinde durulan diğer konular arasındadır. Bu derleme yazıda D vitamini alımının ve kandaki düzeyinin meme kanseri insidansı ve mortalitesi üzerine etkileri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, meme kanseri, beslenme

ABSTRACT

Recent studies show that, the hormone-like effect of vitamin D plays an important role not only in bone metabolism but also in other organ functions and focus on the association of vitamin D levels and disease development. The relationship between vitamin D and certain diseases such as cancer, autoimmune diseases, cardiovascular diseases has been one of the most extensively researched topics. Other issues which also discussed are menopausal status, tumor characteristics, optimal amount of vitamin D intake and serum levels. In our review, main debate is about the effect of intake and serum levels of vitamin D on breast cancer incidence and mortality.

Keywords: Vitamin D, breast cancer, nutrition

GİRİŞ

D vitamini, 1922 yılında McCollum ve Dawis tarafından yağda eriyen, kemik oluşumu için önemli olan ve kalsiyum dengesini sağlayan bir vitamin olarak tanımlanmıştır. D vitamini, iki formda bulunur. Bitkisel kaynaklardan elde edilen formu, D₂ vitamini, 25OHD (ergokalsiferol), hayvansal kaynaklardan elde edilen formu ise, D₃ vitamindir (kolekalsiferol). Ancak dolaşımdaki D vitamini daha çok deride, ultraviyole (UV) B aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden üretilmektedir (1).

D vitamininin aktif formu olan kalsitriol önemli biyolojik etkileri olan steroid bir hormon olarak tanımlanmıştır. Bu biyolojik etkiler, hücre

büyümesi ve hücre siklusunun düzenlenmesi, hücreyel farklılaşma, apoptozis, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, hormonal ve hücreyel sinyal yollarının bütünlüğünün sağlanmasıdır (2). Kalsitriol etkisini, hücre içinde bulunan D vitamini reseptörlerine (VDR) bağlanarak gösterir. VDR beyin, meme, gonadlar, mononükleer hücreler, pankreas, mide, deri ve bazı tümör hücrelerinde bulunur (1,3).

Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i deride sentezlenirken, çok az bir kısmı besinlerle alınır. Deride D vitamini sentezine giyim tarzı, cilt rengi, hava kirliliği, cilde sürülen yüksek koruma faktörlü kremler ve yaş etki eder (4).

İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Aylin Çerçi

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: aylinn@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/received: 11.06.2013

Kabul tarihi/accepted: 19.08.2013

Garland ve arkadaşları (5), güneş ışığı ve meme kanseri insidansı ile mortalitesi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, güneş ışığı ve meme kanseri mortalitesi arasında ters yönlü güçlü bir ilişki saptamışlardır (RR=-80, p<0.0001).

McCullough ve arkadaşları (6) bireylerin yaşadığı yerleri ultraviyole (UV) indeksine göre sınıflandırmıştır. Düşük UV indeksi olan bölgelerde (≤ 100 IU/gün) besinlerle alınan D vitamini koruyucu etkisinin daha fazla olduğunu belirtmiştir. Yüksek UV indeksi olan bölgelerde (>300 IU/gün) meme kanseri riskinin daha düşük olduğu da gösterilememiştir (RR=1.05, p=0.005) (6). Buna karşılık Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması (NHANES)'nin sınıflandırılmış analizlerinde, besinlerle D vitamini alımı ve/veya güneşe maruziyeti fazla olan kadınlarda, düşük olan kadınlara oranla meme kanseri riskinin %25-29 daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, güneş maruziyetini değerlendirmeye almayan diğer çalışmalara kıyasla daha güçlüdür (7).

Tablo 1. UV İndeksine göre 200, 400 ve 600 IU vitamin D düzeyine ulaşmak için gereken güneşe maruz kalma süresi (8)

D vitamini düzeyi (IU)**	UV indeksi*			
	1	3	6	12
	Güneşe maruz kalma süresi (dakika)			
200	46	15	8	4
400	93	31	16	8
600	140	47	24	12

*1 düşük, 12 yüksek

**Vücutun %6'sının (eller ve yüz) güneşe maruz kalması sonucu oluşan D vitamini düzeyi

Serumda optimal D vitamini düzeyinin ≥ 50 nmol/L (≥ 20 ng/mL) olması tartışılmaktadır. Deride D vitamini sentezi için genellikle kısa UV maruziyeti yeterlidir (8). Ancak günlük 2000 IU oral alımı ile de 50 ng/mL 25OHD serum düzeyi sağlanabilir. Ayrıca uygun iklim koşullarında güneşli bir öğle vaktinde günde 12 dakika cildin %50'lik yüzey alanını güneşe maruz bırakarak da bu düzey sağlanabilir. Açık tenli beyazlar için 12 dakikalık süre minimal eritem dozunun %60'ıdır ve güneşe hassasiyeti olan bireyler için suberitem dozdur. Buna karşın ABD'nin orta enlemlerinde yaşayan beyazlar için bu dozda güneş maruziyeti oral alınan D₃ vitamininin 3000 IU'ne denk gelmektedir (9). UV indeksi ve D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkide sürenin etkisi Tablo1'de verilmiştir.

Güneş ışınları dalga uzunluklarına göre UVA, UVB ve UVC olmak üzere 3 farklı spektrumda bulunmaktadır. Sadece UVA ve UVB atmosferi geçip dünya yüzeyine ulaşabilmektedir. Toplam UV maruziyetinin %95'ini UVA oluştursa da, daha kısa dalga boyuna sahip olması nedeniyle UVB 1000 kat daha güçlü biyolojik etkiye sahiptir ve D vitamini sentezinin uyarılmasından sorumludur (8). İnsan derisi UV ışını ile temas ettiğinde 15-30 dakika içinde 7-dehidrokolesterölün yaklaşık %15'i kolekalsiferole dönüşür. Daha uzun süre maruziyet D vitamini aktivitesi göstermeyen lumestrol gibi moleküller oluşmasına neden olur (10). Güneş ışığı, deride D vitamini sentezinin esas kaynağı olmasının yanında melanositik ve melanositik olmayan cilt kanserleri için de risk etmenidir. Solaryumun içerdiği UV ışınları %95 UVA, %5 UVB'dir (11) ve güneş ışınları gibi cilt kanseri riskini arttırmaktadır (8,11). Solaryumun etkisi, ekvator da gün ortasındaki güneşin UV yoğunluğuna benzetilebilir. Güneş ışınlarına uzun

süre maruz kalarak veya solaryum aracılığıyla D vitamini düzeyini yükseltmeye çalışmak deri kanseri gelişimi için risk yaratacağından önerilmemektedir (8).

D Vitamini Alımı ve Meme Kanseri Riski

D vitamini ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar Tablo 2'de verilmiştir. Yapılan çalışmalardan NHANES ve Iowa Kadın Sağlığı Çalışması (IWHs)'nda besinler ile besin desteklerinden alınan D vitamininin, meme kanserli hastalarda, kanser riskini zayıf ancak önemli olmayan bir oranda azalttığı bildirilmiştir (sırasıyla RR:0.86, p=0.37, RR:0.89, p=0.12) (7,12). Hemşire Sağlığı Çalışması (NHS) ve Kadın Sağlığı Çalışması (WHS)'nda D vitamini alımının premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini

Tablo 2. D vitamini alımı ve meme kanseri insidansı üzerine yapılmış prospektif çalışmaların sonuçları

Referans	Çalışma	Süre	Vaka/kontrol sayısı	Toplam D vitamini*	Besin kaynakları ile D vitamini	Besin destekleri ile D vitamini
John ve arkadaşları NHANES (7) (1999)		1971-1974, 1992'ye kadar izlem	190	>200/<100 IU RR:0.86 (p=0.37)	>200/<100 IU RR:0.85 (p=0.48)	>200/<100 IU RR:0.89 (p=0.52)
Shin ve arkadaşları NHS (13) (2002)		1980-1996	2345	>500/≤150 IU Premenopozal RR:0.72 (p=0.01) Postmenopozal RR: 0.94 (p=0.27)	>300/≤75 IU Premenopozal RR:0.66 (p=0.02) Postmenopozal RR: 1.06 (p=0.93)	-
McCullough ve arkadaşları (6) (2005)**	CPS II Beslenme Kohortu Çalışması	1992-1993, 2001'e kadar izlem	2855	>700/≤100 IU RR:0.95 (p=0.98)	>300/≤100 IU RR: 0.89 (p=0.21)	-
Lin ve arkadaşları (14) (2007)	WHS	1993-1995'den 2004'e kadar izlem	276/ 743	≥548/<162 IU Premenopozal RR:0.65 (p=0.07) Postmenopozal RR: 1.30 (p=0.52)	≥800/<400 IU Premenopozal RR:1.02 (p=0.40) Postmenopozal RR:1.22 (p=0.09)	≥400 IU/Hiç Premenopozal RR:0.76 (p=0.41) Postmenopozal RR:0.87 (p=0.31)
Robien ve arkadaşları (12) (2007)**	IWHS	1986-2004	2440	≥800/<400 IU RR:0.89 (p=0.12)	≥800/<400 IU RR:0.55 (p=0.14)	≥800 IU/Hiç, RR:0.89 (p=0.33)

*Toplam D vitamini besinlerle ve besin destekleri ile alımı içerir.

**Sadece postmenopozal kadınlar dahil edilmiştir.

sırasıyla %28 (≥500 IU/gün, p=0.01) ve %35 (≥548 IU/gün, p=0.07) oranında azalttığı saptanırken, bu ilişki postmenopozal kadınlarda gözlenmemiştir (sırasıyla RR:0.94, p=0.27, RR:1.30, p=0.52) (13,14). Bu sonuçlardan farklı olarak, 2005 yılında Kanser Önleme Çalışması (CPS) II Beslenme Kohortu'nda çalışmaya dahil edilen kadınlarda ≥700 IU/gün D vitamini alımı, ≤100 IU/gün D vitamini alımı ile karşılaştırıldığında meme

düzenleyen bir aracı olan IGF bağlayan protein 3'ün üretimini arttırdığı da gösterilmiştir. Yaşlanmayla birlikte IGF-1 ve IGF-bağlayan protein 3'ün dolaşımdaki düzeyleri ile IGF yolağı ve D vitamini arasındaki etkileşimler azaldığı için D vitamininin IGF ilişkili tümör gelişimindeki etkisi premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara oranla daha belirgin olabilir. Diyet ile alınan toplam D vitamini miktarının meme

Tablo 3. D vitamini ve meme kanseri insidansı üzerine yapılan çalışmalar

Referans	Vaka/kontrol sayısı	Serum 25 OHD düzeyleri (ng/mL)	Sonuçlar
Eliassen ve arkadaşları (25)	613/1218	18.4 /≥30.6	RR:1.2 p=0.32
McCullogh ve arkadaşları (19)	515/516	<36.5/>73.2	RR:1.09, p=0.60
Garland ve arkadaşları (26)	1760	<13/52	RR:0.50, p=0.0002

kanseri insidanslarının benzer olduğu görülmüştür (RR:0.95, p=0.98) (6).

Menopozal durumun bu farkı yaratmasında, D vitamini ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) arasındaki ilişki olabilir. İn vitro çalışmalarda meme kanserinde, D vitamininin IGF-1 ilişkili çoğalmayı baskıladığı gösterilmiştir. İlave olarak, D vitamininin IGF'lerin mitojenik etkilerini

kanseri riski üzerindeki etkisi menopozal durum nedeni ile farklılık gösterebilir. Besin desteği (supleman) kullanımının az olduğu premenopozal kadınlarda toplam D vitamininin önemli bir kısmı besinlerle sağlanmaktadır. Daha sık besin desteği kullanan postmenopozal kadınlarda ise, D vitamini alımının büyük kısmı multivitaminler, D vitamini preparatları ve kombine D vitamini ve

Tablo 4. Serum 25OHD düzeyi için önerilen D vitamini miktarları

Referans	İdeal serum 25OHD düzeyi	Önerilen D vitamini miktarı
Lazzeroni ve arkadaşları (31)	30-40 ng/mL	10 000 IU/hafta, 100 000 IU/ay
Garland ve arkadaşları (29)	40-60 ng/mL	2000 IU/gün
Ingraham ve arkadaşları (32)	75 mmol/L	1000-4000 IU/gün

kalsiyum (Ca) preparatlarından sağlanmaktadır. Pre ve postmenopozal dönemdeki sonuçların tutarsızlık göstermesinin nedenleri, D₂ vitamini metabolizmasının yaşlanma ile azalması veya yaşlı kadınların yeterince D vitamini almaması olabilir. Özet olarak, çalışma düzeni benzer olan kohort çalışmaların büyük çoğunluğu yüksek dozda D vitamini alımının, özellikle premenopozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını bildirmektedir (12-15).

Östrojen reseptör (ER)-pozitif meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin %60-70'ini oluştururken, ER-negatif meme kanserleri tüm meme kanserlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır ve ER-pozitif meme kanserlerine göre prognozu kötüdür (16). Kanser Önleme Çalışması II Beslenme Kohortu'nda günlük en az 300 IU D vitamini alımının ER pozitif meme kanseri riskini azalttığı (RR=0.74, p=0.006), ancak ER negatif hastalıkta bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir (RR=1.35, p=0.82) (6).

D vitamininin, besin kaynakları/destekleri veya tüm kaynaklardan alınan toplam D vitaminine göre meme kanseri geliştirme riskinde hangisinin en önemli ölçüt olduğu gösterilememiştir (15). Genel olarak besinlerle alınan D vitamini ile serum 25OHD düzeyleri arasındaki korelasyon göreceli olarak düşüktür ve bu da besinlerle alımının, güneş maruziyeti ile ilişkili olmadığını akla getirmektedir (17). Bu durum besin desteklerinde ve besin kaynaklarında farklı formlarda bulunan D vitamini nedeniyle daha da karışık bir hal almaktadır. Hem D₂ vitamini, hem D₃ vitamini besin desteklerinde ve zenginleştirilmiş süt ürünlerinde kullanılmaktadır. Bu farklı formlardaki D vitamininin dolaşımdaki 25OHD düzeyleri üzerine olan etkisi aynı olmayabilir (15). İtalya'da yapılan bir çalışmada, 2569 vaka ve 2588 kontrol grubundan oluşan bireyler, D vitamininin 78 diyetel kaynağını içeren besin tüketim sıklığı anketi ile değerlendirilmiştir. D vitamini alımı fazla olan (>190 IU/gün) bireylerin, düşük alımı (<60 IU/gün) olan bireylere göre %34 daha düşük meme kanseri riskine sahip oldukları bildirilmiştir (pre/perimenopozal kadınlar için RR=0.80, postmenopozal kadınlar için RR=0.78) (18). Başka bir çalışmada ise besinlerle yüksek

D vitamini alımı potansiyel olarak yararlı bulunurken (19), bu ilişki diğer çalışmalarda (6,12) gösterilmemiştir (Tablo 2).

Serum 25OHD Düzeyleri ve Meme Kanseri Riski

D vitaminin aktif formu olan kalsitriolün yarı ömrü ~6-8 saattir. Ancak bu formun serum düzeyi değişkendir. Klinikte D vitamini yetersizliğini saptamada, vitamin alımına duyarlı ve kararlı bir form olan serum 25OHD düzeyi önemli bir ölçüttür. Ayrıca 25OHD düzeyinin anlık ölçümü uzun dönem D vitamini durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Bu nedenle izlemlerde bu ölçümün tekrarlanması gerekebilir (20). Serum 25OHD'nin esas kaynağı güneş ışığıdır (10). D vitamini eksikliği serum 25OHD düzeyinin <20 ng/mL (50 nmol/L) olması şeklinde tanımlanır (21). Genel olarak alınan her 100 IU (2.5 µg) D3 vitamini serum 25OHD düzeyinde yaklaşık olarak 1.0 ng/mL artışa neden olmaktadır. En fazla artış 25OHD başlangıç değeri en düşük olan hastalarda görülür. Artış miktarı hastaların 25OHD düzeyleri >40 ng/mL'nin üstüne çıkana kadar azalarak devam eder (3). Oral yoldan verilen D vitamininin serum 25OHD düzeyi üzerine etkisi hastadan hastaya, güneş ışığı maruziyetine, beden kütle indeksine ve diyetel alımına göre farklılık gösterebilmektedir (22).

Meme kanserli hastalarla yapılan vaka-kontrol çalışmalarında 25OHD düzeylerinin (<32 ng/mL) %66.5 ile %75.6 oranlarında düşük olduğu bildirilmektedir (23,24). Düşük 25OHD düzeylerinin meme kanseri insidansı ile ilişkili olmadığını (19,25) veya azaltıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar da (26) mevcuttur (Tablo 3).

Yin ve arkadaşları (27), meta analiz yöntemlerini kullanarak serum 25OHD'nin 20 ng/mL düzeyindeki artışında meme kanserinin bireysel ve toplam risk oranlarını hesaplamıştır. Yaklaşık 10 makalenin dahil edildiği meta analizde, vaka-kontrol çalışmaları, kümelenmiş vaka-kontrol çalışmaları ve her iki grubun kombinasyonu, %95 güven aralığında, toplam risk oranı 20 ng/mL'lik artış için RR değerleri sırasıyla 0.59

($p<0.001$), 0.92 ($p=0.164$), 0.73 ($p<0.001$) olarak bildirilmiştir.

Goodwin ve arkadaşları (28) ortanca yaşları 50.4±9.7 yıl olan ve tanı anındaki 25OHD düzeylerine göre değerlendirilen meme kanserli hastaların, 15 yıllık ölüm hızlarının yüksek olan grupta düşük olan gruba göre %42 daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (<20 nmol/L/ ≥ 29 nmol/L, RR 0.58, $p<0.02$). Aynı çalışmada yüksek 25OHD metastaz insidansı değerlendirildiğinde, yarım kat daha yüksek bulunmuştur (<20 nmol/L/ ≥ 29 nmol/L, RR 0.51, $p<0.02$) (28). Garland ve arkadaşları (29) ise, serum 25OHD düzeyini 40-60 ng/mL (100-150 nmol/L) korumanın her yıl yaklaşık 58.000 yeni tanı meme kanserini önleyebileceğini savunmaktadır. Tanı alınan mevsimdeki 25OHD düzeyinin sağ kalım üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise, yaz ve ilkbahar aylarında tanı alan meme kanserli hastalarda serum 25OHD düzeyinin daha yüksek olduğu, benzer şekilde sağ kalım oranlarının da bu hasta grubunda %15-25 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30).

D Vitamini Optimal Dozu

İdeal serum 25OHD düzeyi ve bunu sağlamak için önerilen D vitamini miktarları çelişkilidir (29,31,32) (Tablo 4). Ancak optimal kemik sağlığı ve güvenilirliği açısından 25OHD düzeyinin, 30-50 ng/mL olduğu bildirilmektedir (3).

Meme kanseri tanısı olan kadınlarda D vitamini eksikliğini araştırılan prospektif bir çalışmada, 1 yıl süreyle hastalara günlük 400 IU D₃ vitamini verilmiştir. Serum 25OHD düzeylerinde <3 ng/mL artış olduğu saptanmıştır (33). Bu çalışmada verilen 400 IU/gün D₃ vitamini miktarının, meme kanseri olan hastalarda kemik sağlığının korunması ve kanser karşıtı etki göstermesi için yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (31). Peppone ve arkadaşlarının (23) meme kanserli hastalarda (n=126) D vitamini düzeylerini <20 ng/mL eksiklik, 20-31 ng/mL yetersiz ve ≥ 32 ng/mL yeterli olarak tanımladıkları bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmalarında hastalar, destek verilmeyen (n=9), düşük doz destek verilen (1000 IU/gün, 25-31 ng/mL, n=64) ve yüksek

doz destek verilen (50.000 IU/hafta, 15-24 ng/mL veya 100.000 IU/hafta <15 ng/mL, n=53) hastalar olmak üzere üç gruba ayrılarak 8-16 hafta süresince izlenmiştir. Destek verilmeyen grupla karşılaştırıldığında haftalık yüksek doz destek verilen grupta 25OHD düzeyleri anlamlı şekilde artarken (30 ng/mL artış) ($p<0.01$), günlük düşük doz destek alan grupta anlamlı olmayan bir artış (10 ng/mL) belirlenmiştir ($p=0.15$). Sonuç olarak, günlük düşük doz D vitamini desteğinin, serum D vitamini düzeyleri düşük meme kanserli hastalarda yeterli olmayacağı, onkologların 25OHD düzeyini izleyerek tedaviyle ilişkili yan etkileri de (kemik kayıpları ve atralji vb.) azaltmak için doğru destek ve doza karar vermesi önerilmiştir (23). Benzer şekilde, Letrozol ile tedavi edilen postmenopozal meme kanseri tanısı olan 60 hastada haftalık 50.000 IU D vitamini desteğinin güvenliği ve etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar haftalık 50.000 IU D₃ vitamini desteğinin güvenli ve 25OHD düzeylerinde anlamlı yükseliş sağladığını belirtmiştir (34).

Lazzeroni ve arkadaşları (31) 25OHD düzeyleri ve meme kanseri arasında U şeklinde bir ilişkinin olduğu ve düşük ile yüksek serum düzeylerinden kaçınılması gerektiğini bildirmişlerdir. Meme kanseri riski yüksek olan ve meme kanserinden kür sağlanan kadınlarda D vitamini düzeyleri ölçülmeli ve gerektiğinde D vitamini desteği verilmelidir (9). Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) 70 yaş altı ve 70 yaş üstü erişkinlerde önerilen günlük D₃ vitamini alım miktarlarını sırasıyla, 600 IU ve 800 IU olarak bildirmiştir. Yetişkinler için güvenle alınabilecek günlük üst düzey miktarını ise, 2000 IU'den 4000 IU'ye çıkartmıştır (35). Ayrıca toksik alım sınırının da günlük 10000-40000 IU olduğu belirtilmektedir (3).

D vitamini intoksikasyonu erişkin bireylerde çok nadir gözlenen bir durumdur. Klinik bulguların çoğunluğu intoksikasyona eşlik eden hiperkalsemi nedeniyle gözlenir. Bu bulgular arasında, anoreksi, bulantı, kusma, böbrek yetmezliği, yorgunluk ve baş ağrısı bulunmaktadır. Eklem ağrısı ve nefrokalsinosis gibi bulgular daha az sıklıkta gözlenmektedir (36). Serum 25OHD düzeyleri <150 ng/mL olduğu takdirde, D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi gelişimi

nadiren gözlenen bir durumdur (3). Çoğu hastada semptomatik D vitamini toksisitesi >150 ng/mL düzeyinde gözlenmiştir (36). Hollick (9) ise serum 25 OHD toksik düzeyinin >375 ng/mL olduğunu bildirmiştir. Serum 25OHD'nin yarı ömrü uzun olduğu için bulgular düzelene ve kalsiyum düzeyi normale dönene kadar hasta gözetim altında tutulmalı ve tedavi devam etmelidir (36).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Toplam D vitamini durumunu tayin etmede serum 25OHD en iyi göstergelerden biridir. D vitamini alımı ve meme kanseri ile besinlerle ya da besin destekleri ile alım arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkilidir. D vitamini alımının yüksek olması premenopozal kadınlar ile ER-pozitif meme kanserli kadınlarda meme kanseri riskini azaltsa da, aynı etki postmenopozal kadınlar ile ER-negatif meme kanserli kadınlarda gözlenmemiştir. D vitamini eksikliği 25OHD değerinin <20 ng/mL (50 nmol/L) olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hedef, serum 25OHD düzeyinin 30-50 ng/mL arasında olmasıdır. Uygun iklim koşullarında güneşli bir öğle vaktinde günde 12 dakika cildin %50'lik yüzey alanını güneşe maruz bırakarak da bu düzey sağlanabilir. Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) <70 yaş ve >70 yaş erişkinlerde önerilen günlük D₃ vitamini alım miktarlarını sırasıyla, 600 IU ve 800 IU önermiştir. Meme kanseri riski yüksek olan ve meme kanserinden kür sağlanan kadınlarda D vitamini düzeyleri düzenli aralıklarla ölçülmeli ve gerektiğinde D vitamini desteği verilmelidir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Mataress L, Gottschlich M. Nutrition Support Practice: A Clinical Guide. USA, Elsevier Science; 2003.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. Nat Rev Cancer 2007;7:684-700.
- Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. The Oncologist 2012;17: 36-45.
- Tellioğlu A, Başaran S. Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D. Archives Medical Review Journal 2013;22(2):259-271.
- Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: A hypothesis involving exposure to solar radiation. Prevent Med 1990;19:614-622.
- McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, et al. Dairy, calcium, vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2898-2904.
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study, 1971-1975 to 1992. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:399-406.
- Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention. Dtsch Arztebl Int 2010;107(37):638-643.
- Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. J Cell Biochem 2003;88:296-307.
- Baysal A. Beslenme. 14. baskı (Ed:Baysal A, Aksoy M, Besler T, Bozkurt N, Keçecioğlu S, Kutluay MT ve arkadaşları). Hatipoğlu Basın ve Yayın San. Tic. Şti, Ankara, 2012.
- Scarlett WL. Ultraviolet radiation: Sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer. JAOA 2003;103(8):371-375.
- Robien K, Cutler GJ, Lanzovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: The Iowa Women's Health Study. Cancer Causes Control 2007;18:775-782.
- Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Kana Wu, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002;94:1717-1723.
- Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. Arch Intern Med 2007;167:1050-1059.
- Bertone-Johnson ER. Prospective studies of dietary vitamin D and breast cancer: More questions raised than answered. Nutr Rev 2007;65(10):459-466.
- Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: Primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13:2329-2334.
- Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. J Nutr 1997;127:587-592.
- Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, et al. Vitamin D intake and breast cancer risk: A case-control study in Italy. Ann Oncol 2009;20:374-378.
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr 2003;77(1):204-210.
- Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1991-1997.
- Kennel KA, Drake MT, Hurney DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. Mayo Clin Prac 2010;85(8):752-758.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-281.
- Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Roiser RN, Zakharia Y, Trump DL, et al. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. Breast Cancer Res Trent 2011;127:171-177.

24. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, Ambs A, Ulrich CM, McTiernan A, et al. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr* 2008;88:133-139.
25. Eliassen AH, Spiegelman D, Hollis BW, Horst RL, Willett WC, Hankinson SE. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study II. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):R50.
26. Garland C, Gorham E, Mohr S, Grant W, Giovannucci E, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711.
27. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010;46:2196-2205.
28. Goodwin P, Ennis M, Pritchard K, Koo J, Hood N, Lunenfeld S, et al. Vitamin D deficiency is common at breast cancer diagnosis and is associated with a significantly higher risk of distant recurrence and death in a prospective cohort study of T1-3, N0-1, M0 BC. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):Abstract 511.
29. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468-483.
30. Porojnicu AC, Lagunova Z, Robsahm TE, Berg JP, Dahlback A, Moan J. Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude: Sun exposure and breast cancer survival in Norway. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:323-328.
31. Lazzeroni M, Gandini S, Puntoni M, Bonanni B, Gennari A, DeCensi A. The science behind vitamins and natural compounds for breast cancer prevention. Getting the most prevention out of it. *The Breast* 2011;20(S3):36-41.
32. Igraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):139-149.
33. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2151-2156.
34. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O'Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:111-118.
35. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58.
36. Hines SL, Jorn HKS, Thompson KM, Larson JM. Breast cancer survivors and vitamin D: A review. *Nutrition* 2010;26:255-262.