



Levotiroksin Sodyum Tedavisi Alan Hipotiroid Hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Hypothyroid Patients Receiving Levothyroxine Sodium Therapy

Harun Düğeroğlu, Yasemin Kaya

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

ABSTRACT

Aim: It was aimed to evaluate 25-hydroxy-vitamin D (25 (OH) D) levels in hypothyroid patients with levothyroxine sodium (LT4) therapy and euthyroidism.

Material and Method: 116 patients with hypothyroidism with LT4 treatment and euthyroidism in the Internal Medicine Polyclinic, as control group, 110 patients with similar age and sex without hypothyroidism were enrolled to study. Patients were recorded in terms of age, sex, LT4 drug doses and free T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, Creatinine, Calcium (Ca), Phosphorus (P), Albumin values. There was a significant difference between the groups.

Results: In study, 25 (OH) D level was significantly lower in patients with hypothyroid patients receiving LT4 therapy and euthyroidism than in control group ($p < 0.001$). In the patient group there was no significant relationship between the 25 (OH) D levels and the LT4 drug doses received by the patients ($r = 0.060$ $p = 0.52$). There was no relationship in the 25 (OH) D levels between the women and the men ($p = 0.75$).

Conclusion: It was concluded that 25 (OH) D levels may be lower in hypothyroid patients treated with LT4 and that low vitamin D levels may be involved in the etiology of hypothyroidism and that active vitamin D supplementation in addition to LT4 therapy with hypothyroidism may be beneficial.

Key words: levothyroxine sodium; hypothyroid; 25-hydroxy-vitamin D; vitamin D deficiency

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile levotiroksin sodyum (LT4) tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda 25-Hidroksi-Vitamin D (25 (OH) D) düzeyinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmaya İç Hastalıkları polikliniğinde LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili 116 hasta ile, kontrol grubu olarak benzer yaş ortalamasında ve cinsiyette hipotiroid olmayan 110 hasta alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, aldıkları LT4 ilaç dozları ile

serbest T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, Kreatinin, Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Albümin değerleri açısından kaydedildi. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Çalışmada LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid tanılı hastalarda, kontrol grubu hastalarına göre 25 (OH) D düzeyi, anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,001$). Hasta grubunda 25 (OH) D düzeyleri ile hastaların aldıkları LT4 ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($r = 0,060$ $p = 0,52$). Kadınlar ve erkekler arasında 25 (OH) D düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki yoktu ($p = 0,75$).

Sonuç: LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, 25 (OH) D düzeyinin düşük bulunması, hipotiroidinin etiolojisinde düşük vitamin D düzeyinin rolünün olabileceği, ayrıca düşük vitamin D düzeyi olan hipotiroidili hastalara LT4 tedavisine ilave olarak aktif vitamin D verilmesinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: levotiroksin sodyum; hipotiroidi; 25-hidroksi-vitamin D; vitamin D eksikliği

Giriş

Tiroid hormonlarının yetersiz sentezlenmesi ve/veya salınması sonucu ortaya çıkan bir hastalık olan hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (HT). HT, ilk kez 1912 yılında tanımlanan ve toplumda en sık rastlanan otoimmün tiroidittir. Çevresel (%30) ve genetik (%70) faktörlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır¹. Genetik faktörler arasında immün regülatör genler, majör histocompatibilite genleri (HLA) ve tiroid spesifik genler (Tg, TSHR) rol oynamaktadır². Çevresel faktörler arasında ise; sigara, alkol, diyetle iyot alımı, stres, selenyum ve vitamin D eksikliği, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gebelik durumu ve ilaçlar rol oynamaktadır^{1,2}. HT, genellikle asemptomatik olmasına rağmen, bazı hastalarda boyunda sıkışma hissi, sıcaklık ve ağrı olmaktadır³. Hastaların yaklaşık %20'nde tanı konulduğunda

Harun Düğeroğlu, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye, Tel. 0530 464 15 75
Email. harun.dugeroğlu@hotmail.com
Geliş Tarihi: 02.04.2018 • Kabul Tarihi: 11.05.2018

hipotiroidizm bulunmaktadır⁴. Hastalara yapılan ultrasonografide, tiroid bezi diffüz olarak büyümüşür ve yaygın hipoeoik bir görünümü vardır⁴. HT, otoimmün bir hastalık olması nedeni ile pernisiyöz anemi, myastenia gravis, idiyopatik hipoparatiroidizm, vitiligo ve adrenokortikal yetmezlik gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikteliği vardır³. Etiyolojide çevresel faktörler içerisinde vitamin D Eksikliği de rol oynamaktadır². D vitamini, diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlendiğinden hormon olarak adlandırılır. D vitaminin, kemik metabolizması üzerine etkisi ve vücuttaki Ca dengesi üzerine etkisi bilinmektedir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitaminin bu etkilerinin yanında, otoimmün hastalıklar, kalp hastalıkları, bazı kanser türlerinde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, diyabet ve romatolojik hastalıkların oluşumunda Vitamin D eksikliğinin rolünün olduğu saptanmıştır⁵⁻⁹. Birçok dokuda Vitamin D reseptörlerinin (VDR) tespit edilmesi, bu tür çalışmaların yapılmasına vesile olmuştur. Aktive makrofajlar, B ve T lenfositler, Dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler başta olmak üzere birçok immün sistem hücrelerinde VDR'nin tespit edilmesi, vitamin D'nin immün sistem regülasyonunda rolü olduğunu göstermiştir^{10,11}. İmmün sistem üzerine vitamin D'nin etkilerinden yola çıkarak, hipotiroidinin en sık nedeni olan HT'nin patogeneğinde vitamin D'nin rolü olabileceği söylenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda VDR polimorfizminin, HT sıklığını arttırdığı bulunmuştur¹². Bu çalışma ile LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarında, Vitamin D düzeylerini tespit edilmesi ve Vitamin D düzeyi düşük saptanan hastalara, LT4 tedavisine ilave olarak yeterli dozda aktif vitamin D replasmanının yararlı olup olmayacağını araştırılması amacıyla yapıldı.

Materyal ve Metot

Çalışmaya İç Hastalıkları polikliniğinde LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili 116 hasta alınmıştır. Hastaların verileri retrospektif olarak arşiv kayıtlarından alınmıştır. Ayrıca, benzer yaş ortalamasında ve cinsiyette hipotiroid olmayan kontrol grubu olarak 110 hasta alınmıştır. Hastalar yaş, cinsiyet, aldıkları LT4 ilaç dozları, serbest T4, TSH, 25 (OH) D, BUN, kreatinin, Ca, P, albümin değerleri açısından kaydedildi. Hastalarda 25 (OH) D düzeyi 18 ng/mL'nin altında olanlar Vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. Çalışmaya LT4 tedavisi alan, ancak ötiroid hale gelmemiş hipotiroidili hastalar, D vitamini ve immünoşüpresif ilaç kullanan hastalar, primer hiperparatiroidi tanılı

hastalar, osteoporoz tedavisi alan hastalar, gebeler, akut ve kronik enfeksiyonu olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalar, sigara ve alkol kullanan hastalar ve kayıtlı arşiv verileri yetersiz ve eksik olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların biyokimyasal parametreleri Abbott Architect c8000 otoanalizöründe, tiroid hormonları ve 25 (OH) D düzeyleri Abbott Architect i2000-SR otoanalizöründe çalışılmıştır.

Tüm veriler SPSS 22.0 programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında Student T testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. P değeri 0,05 den küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden 116 hipotiroidili hasta alınmıştır. Ayrıca, hipotiroid olmayan benzer yaş ortalaması ve cinsiyette 110 kontrol hastası alınmıştır. Hipotiroidili hastaların 90'ı kadın (%77,5), 26'sı erkek (%22,4) idi. Kontrol grubunun ise 83'ü kadın (%75,4), 27'i erkek (%24,5) idi. LT4 tedavisi alan hasta grubunun yaş ortalaması 47,17±11,09 yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 48,10±8,30 yıl idi. Hasta grubu ve kontrol grubuna ait verilerin ortalama değerleri, alt sınır ve üst sınır değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmada LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, kontrol grubu hastalarına göre 25 (OH) D düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla hasta grubunda 15,12±6,42, kontrol grubunda 23,3±7,13 p<0,001) (Tablo 2). Hasta grubunda 25 (OH) D düzeyleri ile hastaların aldıkları LT4 ilaç dozları arasında anlamlı bir ilişki yoktu (r=0,060 p=0,52). Ayrıca, 25 (OH) D düzeyinin TSH, BUN ve kreatinin ile negatif korele iken, diğer parametrelerle pozitif yönde bir korelasyonu mevcuttu. Ancak bu korelasyon anlamlı değildi (Tablo 3). Hasta grubunda, kadınlar ve erkekler arasında 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla 14,55±6,04 ve 7,10±7,37 p=0,75). Ancak, hasta grubunda kadın hastaların yaş ortalaması, erkek hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla kadınlar: 48,72±10,16 ve erkekler: 41,80±12,6 p=0,005) (Tablo 4).

Tablo 1. Hasta grubu ve kontrol grubunun ortalama, minimum ve maximum değerleri

	Hipotiroidili Hasta Grubu (n=116)			Kontrol Grubu Hastalar (n=110)				
	N	Mean ± SD	Min.	Max.	N	Mean ± SD	Min.	Max.
Cinsiyet								
Kadın (n)	90				83			
Erkek (n)	26				27			
Yaş (yıl)		47,17±11,09	18	64		48,10±8,30	20	63
Serbest T4 (ng/dL)		1,12±0,20	0,68	1,70		1,13±0,20	0,68	1,55
TSH (ug/mL)		2,09±1,09	0,35	4,01		1,84±1,25	0,39	4,01
25 (OH) D (ng/mL)		15,12±6,42	4,60	32,20		23,3±7,13	8,0	45,0
LT4 İlaç Dozu (mcg)		90,9±37,2	25	150		-	-	-
BUN (mg/dL)		16,88±6,49	8,0	32,7		16,49±6,44	7,8	31,3
Kreatinin (mg/dL)		0,77±0,13	0,56	1,11		0,76±0,12	0,53	1,07
Albümin (g/dL)		4,36±0,32	3,70	5,18		4,40±0,29	3,80	5,22
Kalsiyum (mg/dL)		9,50±0,53	8,32	9,81		9,17±0,40	8,15	9,42
Fosfor (mg/dL)		3,44±0,45	2,10	4,60		3,64±0,56	2,24	4,78

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; LT4, Levotiroksin; BUN, Blood Urea Nitrojen; SD, Standart Deviyasyon; Min. Minimum; Max, Maximum.

Tablo 2. Hasta grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=116)	Kontrol grubu (n=110)	P
Yaş (yıl)	47,17±11,09	48,10±8,30	0,401
Cinsiyet			
Kadın (n)	90	83	0,723
Erkek (n)	26	27	0,632
Serbest T4 (ng/dL)	1,12±0,20	1,13±0,20	0,312
TSH (ug/mL)	2,09±1,09	1,84±1,25	0,084
25 (OH) D (ng/mL)	15,12±6,42	23,3±7,13	<0,001
BUN (mg/dL)	16,88±6,49	16,49±6,44	0,622
Kreatinin (mg/dL)	0,77±0,13	0,76±0,12	0,541
Albümin (g/dL)	4,36±0,32	4,40±0,29	0,303
Fosfor (mg/dL)	3,44±0,45	3,64±0,56	0,912
Kalsiyum (mg/dL)	9,50±0,53	9,17±0,40	0,224

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; 25 (OH) D, 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tablo 3. 25 (OH) D'nin diğer parametreler ile korelasyonu

25 (OH) D (ng/mL)	r	p
Yaş (yıl)	0,120	0,161
Serbest T4 (ng/dL)	0,008–0,043	0,924
TSH (ug/mL)	0,060–0,110–0,110	0,642
LT4 ilaç dozu (mcg)	0,090	0,523
Kreatinin (mg/dL)	0,410	0,204
BUN (mg/dL)	0,070	0,237
Albumin (g/dL)		0,291
Kalsiyum (mg/dL)		0,302
Fosfor (mg/dL)		0,392

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; LT4, Levotiroksin; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tablo 4. Hasta grubunda kadın ve erkek hastaların verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kadın Hastalar (n=90)	Erkek Hastalar (n=26)	P
Yaş (yıl)	48,72±10,16	41,80±12,6	0,005
Serbest T4 (ng/dL)	1,23±0,99	1,12±1,01	0,571
TSH (ug/mL)	2,13±1,14	2,07±1,01	0,835
25 (OH) D (ng/mL)	14,55±6,04	17,10±7,37	0,754
LT4 İlaç Dozu (mcg)	88,8±36,54	100,96±38,39	0,142
Kreatinin (mg/dL)	0,76±0,12	0,78±0,15	0,604
BUN (mg/dL)	16,6±6,22	17,8±7,4	0,401
Albümin (g/dL)	4,34±0,29	4,44±0,41	0,165
Fosfor (mg/dL)	3,4±0,43	3,4±0,57	0,534
Kalsiyum (mg/dL)	9,6±0,54	9,33±0,57	0,563

Serbest T4, Serbest Tiroksin; TSH, Tiroid stimüle edici hormon; LT4, Levotiroksin; 25 (OH) D; 25-Hidroksi-Vitamin D; BUN, Blood Urea Nitrojen.

Tartışma

Hipotiroidizmin en sık görülen şekli Hashimoto tiroiditidir^{13–16}. Birçok otoimmün hastalıklar gibi, HT'de Kadınlarda özellikle 30–50 yaş arasında sıklığı artmaktadır¹⁷. Bu çalışmada hastaların %77,5'i kadın hasta grubuydu. Yapılan çalışmaların çoğunda kadın erkek oranı 7/1 idi¹⁸. Bizim çalışmamızda da bu oran yaklaşık 7/1 idi (kadınlar %77,5 ve erkekler %22,4).

Yapılan çalışmaların çoğunda HT ile Vitamin D eksikliği arasında bir ilişki olabileceği ve bu hasta

gruplarında vitamin D eksiklik prevalansının yüksek olduğu tespit edilmiştir¹⁹⁻²¹. Kivity ve ark.'nın²² yaptığı çalışmada da Vitamin D eksiklik prevalansının, otoimmün tiroid hastalarında, normal sağlıklı bireylere göre daha yüksek saptamışlardır²². Yine benzer bir çalışmada Bozkurt ve ark.'ı tarafından yapılmıştır²³. Bu çalışmada da otoimmün tiroid hastalarında, kontrol grubuna göre Vitamin D eksiklik prevalansı daha yüksek bulunmuştur²³. Bizim çalışmamızda da LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid grubunda ortalama 25 (OH) D düzeyi düşük bulunurken ($15,12 \pm 6,42$ ng/mL), kontrol hasta grubunda bu değer normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen alt değere yakın bulundu ($23,3 \pm 7,1$ ng/mL). Ancak gruplar arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p < 0,05$). Vitamin D düzeyinin her iki grupta da düşük saptanması, vitamin D eksikliğinin bölgemizde hala ciddiye alınması gereken önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir. Erkal ve ark.'nın²⁴ yaptığı çalışmada ülkemizde yaşayan insanların %78'inde 25 (OH) D düzeyini 25 ng/mL'nin altında bulmuşlardır²⁴. Vücuttaki vitamin D'nin aktive olması için yeterli güneş ışınlarına ihtiyaç vardır²⁵. Ancak, çalışmamızın yapıldığı Karadeniz Bölgesinde yeterli güneş ışınlarının olmaması ve buna ilave olarak zaten yeterli güneş ışını almayan hastalarla çalışmamızı sonbahar mevsiminde yapmamızda önemli bir kısıtlayıcı faktördü. Bu durum hastalarımızda ve kontrol grubumuzda D vitamin düzeyinin bu kadar düşük olmasının sebeplerinden biri olabilirdi.

Aktive makrofajlar, B ve T lenfositler, Dendritik hücreler başta olmak üzere birçok immün sistem hücrelerinde Vitamin D reseptörlerinin (VDR) tespit edilmesi, vitamin D'nin immün sistem regülasyonunda rolü olduğunu göstermiştir^{10,11}. İmmün sistem üzerine vitamin D'nin etkilerinden yola çıkarak, hipotiroidinin en sık nedeni olan HT'nin patogeneğinde vitamin D'nin rolü olabileceği söylenmiştir¹⁰. Yapılan çalışmada VDR polimorfizminin, HT sıklığını arttırdığı bulunmuştur¹². Ayrıca, Youshiyuki ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmaya göre HT'li 130 kadın hastada VDR fok I polimorfizminin HT ile birlikteliğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Vitamin D düzeyinin düşük saptanmasının hastalarda görülen hipotiroidi etiolojisinde rol oynayıp oynamadığına yönelik daha geniş çaplı araştırmalara ve genetik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastalarda tespit edilen Vitamin D eksikliğinin, hastalardaki hipotiroidi tablosundan bağımsız olarak, farklı bir nedeninin olabileceği de unutulmamalıdır. Böyle bir ihtimalin varlığını tespit etmek için gerekli laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri

yapılmalıdır. Ancak, bizim çalışmamızın retrospektif olması ve dosya taraması sonrası kayıtlı bilgiler üzerinden değerlendirildiği için, hastalarda tespit edilen vitamin D eksikliğinin etiolojisine yönelik ek bilgiler bulunmamaktaydı. Bu yüzden etioloji ayırımında, vitamin D eksikliği bulunan ve hipotiroidi tedavisi alan hastaların olduğu daha geniş çaplı ve sayıda prospektif kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mansournia ve ark.'nın²⁷ yaptığı çalışmada, yeterli dozda LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroidili hastalarda, vitamin D seviyesini düşük bulmuşlardır. Çalışmalarının sonuç kısmında LT4 alan hastalarda vitamin D seviyesinde ölçülerek, düşük çıkması durumunda, tedaviye aktif D vitamininde eklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada da, hastalar LT4 tedavisi ile ötiroid seyretmelerine rağmen, ortalama 25 (OH) D seviyeleri düşük saptanmıştır. Ayrıca, bu hastalarda LT4 ilaç dozları ile 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Bu nedenle Vitamin D seviyesi düşük saptanan hasta gruplarına aktif D vitamini verilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda hasta grubundaki kadın hastaların sayısının ve yaş ortalamasının, erkek hastalara göre daha yüksek olmasının birkaç sebebi vardı. Bunun bir nedeni, otoimmün hipotiroidinin kadın popülasyonunda daha sık görülmesidir²⁸. Bizim hasta grubumuzunda çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı. Ayrıca, ileri yaş kadın hastalarda, erkeklere göre komorbid hastalıkların ve otoimmün hastalıkların daha fazla görülmesinde bir diğer neden olabilirdi²⁹.

Çalışmamızda hasta grubundaki kadın ve erkek hastaların 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmamasını, özellikle bölgemizde yağışların bol olması ve yılın büyük bir çoğunluğunun bulutlu olması nedeni ile güneş ışınlarının yeterince alınmaması her iki cinsiyette de 25 (OH) D düzeylerinin düşük saptanmasına neden olabilir. Sözen ve ark.'nın³⁰ yaptığı bir çalışmada, Türkiye genelinde bakılan vitamin D düzeylerini düşük bulmuşlar ve bunu da toplumun yeterince güneş ışınlarına maruz kalmamalarına bağlamışlardır. Bu durumun özellikle güneş alan bölgelerde de geçerli olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak, LT4 tedavisi alan ve ötiroid seyreden hipotiroid hastalarda, 25 (OH) D düzeyinin düşük bulunması, hipotiroidinin etiolojisinde düşük vitamin D düzeyinin rolünün olabileceği, ancak vitamin D eksikliğine sebep olan diğer nedenlerinde araştırılması gerektiğine, ayrıca D vitamini düşük seyreden hasta

gruplarına LT⁴ tedavisine ilave olarak aktif vitamin D verilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda hasta sayısı fazla olan ve daha uzun süreli hasta takiplerinin olduğu ileri randomize, kontrollü ve prospektif yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
- Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab* 2016;31(2):213–22
- Bindra A, Braunstein GD. Thyroiditis. *Am. Fam. Physician* 2006;73:1769–76.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New Engl J Med* 2003;348:2646–55.
- Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678–88.
- Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;172:769–70.
- Hollick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135:2739–48.
- Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003;78:912–9.
- Hollick MF. Vitamin D. important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98:1024–7.
- Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B et al. Vitamin D and 1, 25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;90:449–52.
- Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174–9.
- Lin WY, Wan L, Tsai CH, Chen RH, Lee CC, Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal* 2006;20:109–12.
- Safit HF. Thyroid disorders. In Fitzgerald PAed. *Handbook of Clinical Endocrinology*, 2nd ed. Appletonand Lange Publ 1992:2256–64.
- Greenspan FS. The thyroidgoland. In Greenspan and Baxter ed. *Basic and Clinical Endocrinology*, Fourth Ed, Appletonand Lange Publ 1994:160–226.
- Amino N, Tada H. Autoimmune Thyroid Disease Thyroiditis in Leslie J, De Groot ed. *Endocrinology*, Third Ed 1995:726–40.
- Larsen PR, Ingbar SH. The Thyroid Gland in Wilson JD, Foster DW ed. *Villiams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company 8th ed 1992:357–87.
- Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* 2000;61:1047–52.
- Çorapoğlu D, Uysal AR, Çetinarıslan B. Haşimoto tiroiditli olgularımızın klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Ankara Üniv Tıp Fak Derg* 1996;49:33–7.
- Varenna M, Manara M, Cantatore FP, Del Puente A, Di Munno O. Determinants and effects of vitamin D supplementation on serum 25-Hydroxy-vitaminD levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:714–9.
- Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:891–96.
- Arslan MS, Topaloglu O, Ucan B ve ark. Isolated vitamin D deficiency is not associated with nonthyroidal illness syndrome, but with thyroid autoimmunity. *Sci World J* 2015;2:239.
- Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2011;8:243–7.
- Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract* 2013;19:479–84.
- Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133–40.
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81:1287–9.
- Youshiyuki B, Matsuo T, Yoshio B. Vitamin D receptor gene polymorphism in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2002;11:607–8.
- Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD3 levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2014;37:473–6.
- Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases. *J Thyroid Res* 2011;12:675–83.
- Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75–83
- Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Derg* 2011;42:14–7.