



Korelasi antara Kadar Kalsidiol (25-Oh) dan Rasio Netrofil-Limfosit dengan Keganasan Nodul Tiroid

Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D (25-OH) Level and Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Thyroid Nodule Malignancy

Bryan D. Bogar,¹ Nico Lumintang,² Sherly Tandililing,² Windy M. Wariki³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

³Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

E-mail: nicoalexander371@gmail.com; bryanbogar09.082@gmail.com; ellysis@gmail.com; wwariki@unsrat.ac.id

Received: March 1, 2023; Accepted: February 17, 2024; Published online: February 20, 2024

Abstract: Thyroid malignancy has shown the highest annual incidence rate. Vitamin D deficiency (serum 25-hydroxyvitamin D levels) is one of the risk factors for thyroid malignancy. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) reflects the balance between pro-tumor inflammatory response and anti-tumor immune response. This study aimed to investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels, NLR, and thyroid nodule malignancy. This was an observational and analytical study with cross-sectional design. Samples were patients with thyroid nodules admitted to Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado, from August 2022 to March 2023. The results obtained a total of 46 patients with thyroid malignancy that met the inclusion criteria. The patient characteristics were predominantly female (82.6%), with a mean age of 50.2 ± 14.74 years, normal thyroid hormone status (82.6%), mean serum 25-hydroxyvitamin D levels of 32.25 ng/mL, mean NLR of 5, and papillary carcinoma as the most common malignancy (43.48%). Spearman's correlation analysis revealed a significant association between thyroid malignancy and serum 25-hydroxyvitamin D levels ($r = -0.501, p = 0$) as well as NLR ($r = 0.376, p = 0.01$). In conclusion, serum 25-hydroxyvitamin D levels and NLR can be used as indicators for predicting thyroid nodule malignancy.

Keywords: thyroid malignancy; 25-hydroxyvitamin D; neutrophil-lymphocyte ratio

Abstrak: Keganasan tiroid mengalami peningkatan angka kejadian tertinggi pertahun. Kekurangan vitamin D (kadar kalsidiol) merupakan salah satu faktor risiko terjadinya keganasan tiroid. Rasio netrofil limfosit (RNL) mencerminkan keseimbangan antara respon inflamasi protumor dan respon imun antitumor. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara kadar 25-hydroxyvitamin D serum dan RNL dengan keganasan nodul tiroid. Jenis penelitian ialah analitik observasional dengan desain potong lintang. Sampel penelitian ialah pasien dengan nodul tiroid yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital, Manado, sejak Agustus 2022 s/d Maret 2023. Hasil penelitian mendapatkan 46 pasien dengan keganasan tiroid yang memenuhi kriteria. Karakteristik sampel terbanyak ialah jenis kelamin perempuan (82,6%), rerata usia ($50,2 \pm 14,74$ tahun), status hormon tiroid normal (82,6%), rerata kadar 25-hydroxyvitamin D 32,25 ng/mL, rerata RNL 5, dan jenis keganasan karsinoma papiler (43,48%). Uji analisis Spearman menunjukkan keganasan tiroid secara bermakna berhubungan dengan kadar kalsidiol ($r = -0,501, p = 0$), dan RNL ($r = 0,376, p = 0,01$). Simpulan penelitian ini ialah kadar 25-hydroxyvitamin D serum dan RNL dapat digunakan sebagai indikator untuk memprediksi keganasan nodul tiroid.

Kata kunci: keganasan tiroid; 25-hydroxyvitamin D; rasio netrofil-limfosit

PENDAHULUAN

Karsinoma tiroid merupakan kanker dengan peningkatan kejadian tertinggi tiap tahun. Pada tahun 2018, *Global Burden of Disease Cancer Collaboration* mencatat peningkatan kejadian hingga 50% per tahun.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) pada Globocan 2020, kanker tiroid menempati peringkat ke-9 di dunia dengan 586.202 kasus.² Di Indonesia, kanker tiroid menempati peringkat ke-5 dengan 4,2% dari total kasus kanker.³ Menurut *American Cancer Society*, perbandingan kejadian kanker tiroid antara perempuan dan laki-laki ialah 3:1. Sekitar 1,7% dari seluruh kanker pada perempuan ialah kanker tiroid, sedangkan pada laki-laki hanya 0,5%.⁴⁻⁶

Studi di Polandia, Kanada, Columbus, Jepang, Busan, dan New York melaporkan adanya hubungan antara rendahnya kadar vitamin D dalam tubuh manusia dengan risiko kanker tiroid.⁶⁻¹² Vitamin D berperan dalam metabolisme kalsium, fosfor, serta memiliki efek anti-proliferasi, pro-diferensiasi, pro-apoptosis, dan anti-inflamasi dalam tumor.¹³⁻¹⁵ Temuan terbaru menunjukkan bahwa vitamin D juga memengaruhi ekspresi microRNA dan biologi sel induk kanker.¹⁶

Studi di Iran, Amerika, dan Turki menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D juga meningkatkan stres inflamasi sistemik.¹⁷⁻¹⁹ Dalam lingkungan mikro tumor, terjadi inflamasi sebagai respons imun tubuh terhadap sel kanker. Neutrofil dan limfosit merupakan mediator inflamasi yang berinteraksi dalam lingkungan mikro kanker.²⁰ Neutrofil dapat mempromosikan tumor, sementara limfosit meningkatkan respons imun antitumor. Rasio neutrofil limfosit (RNL) mencerminkan keseimbangan antara respon inflamasi protumor dan respon imun antitumor.²¹⁻²³

Penelitian-penelitian tentang kadar kalsidiol dan RNL serta perannya terhadap terbentuknya kanker telah banyak dilakukan,^{24,25} namun hubungannya dengan kanker tiroid masih perlu diteliti lebih lanjut. Hal ini mendorong penulis untuk menelusuri hubungan antara kadar kalsidiol dan RNL dengan keganasan nodul tiroid dengan harapan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat dan memprediksi keganasan nodul tiroid dengan lebih baik.

METODE PENELITIAN

Studi analitik observasional ini menggunakan desain potong lintang dengan mengumpulkan data rekam medis dan pengambilan sampel darah pasien dengan nodul tiroid yang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou (RSUP) Manado antara Agustus 2022 hingga Maret 2023. Data yang dikumpulkan meliputi usia saat diagnosis, jenis kelamin, status hormon tiroid, dan jenis karsinoma. Kadar kalsidiol dan rasio neutrofil limfosit (RNL) diperoleh melalui pengujian sampel darah pasien. Proses pengumpulan data dari rekam medis dan sampel sel pasien dimulai setelah peneliti memperoleh persetujuan dari Komite Etik RSUP Kandou Manado.

Kriteria inklusi ialah usia 20-70 tahun; memiliki nodul atau pembesaran tiroid; setuju untuk dilakukan tiroidektomi; bersedia ikut serta dalam penelitian; dan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi ialah pasien dalam penyakit infeksi atau mengalami trauma.

Kebutuhan sampel untuk penegakan hubungan diagnostik antara kadar kalsidiol dan RNL dengan keganasan nodul tiroid dihitung dan didapatkan besar sampel mencapai 30 pasien dengan keganasan nodul tiroid setelah pembulatan.

Analisis data statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Analisis deskriptif untuk melihat distribusi variabel-variabel penelitian dilakukan secara univariat maupun bivariat. Analisis univariat mencakup penilaian distribusi setiap variabel, termasuk normalitas variabel numerik. Data kenormalan distribusi menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov sesuai dengan jumlah sampel. Data dievaluasi deskriptif dilakukan menggunakan tabular, disamping uji korelasi atau hubungan dengan uji Spearman karena hasil data yang diperoleh ialah data numerik pada variabel independen dan data kategorik pada variabel dependen.

HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian ini ialah pasien yang didiagnosis dengan nodul tiroid dan dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou yang merupakan pusat rujukan medis di Manado. Penelitian ini dilakukan

dalam rentang waktu antara Agustus 2022 hingga Maret 2023. Sebanyak 46 orang pasien yang memenuhi kriteria inklusi menjadi sampel penelitian. Data yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari data sekunder berupa rekam medis dan data primer dari pengambilan sampel darah. Data rekam medis mencakup informasi tentang usia saat diagnosis, jenis kelamin. Data patologi anatomi yang diperoleh ialah jenis karsinoma yang didapatkan dari operasi tiroidektomi. Data patologi klinis mencakup kadar kalsidiol, RNL, dan status hormon tiroid yang diperoleh dari pengujian sampel darah.

Subjek penelitian terdiri dari 38 perempuan (82,6%) dan delapan laki-laki (17,4%) dengan usia bervariasi 21-75 tahun, rerata 50,2 tahun dan standar deviasi 14,64 tahun. Tabel 1 memperlihatkan status hormon tiroid subjek yaitu sebanyak 38 subjek status normal (82,6%), dua subjek hipotiroid primer (4,3%), empat subjek hipotiroid subklinik (8,7%), dan dua subjek hipertiroidisme ringan (4,3%).

Tabel 1. Status hormon tiroid sampel

Status Hormon Tiroid	Frekuensi (n=46)	Presentase (%)
Normal	38	82,6
Hipotiroidisme primer	2	4,3
Subklinik hipotiroid	4	8,7
Hipertiroidisme ringan	2	4,3

Setelah dilakukan operasi pengangkatan nodul tiroid kemudian dilakukan pemeriksaan patologi anatomi untuk mengevaluasi jenis nodul. Tabel 2 memperlihatkan karakteristik nodul terdiri dari tumor jinak sebanyak 15 sampel, karsinoma papiler sebanyak 20 sampel, dan karsinoma folikuler sebanyak 11 sampel. Pada sampel dengan nodul tiroid yang ganas, terdapat empat sampel karsinoma yang memiliki metastase ke kelenjar getah bening pada kelompok karsinoma papiler dan satu sampel pada kelompok karsinoma folikuler.

Tabel 2. Jenis karsinoma sampel

Jenis karsinoma	Jumlah (n=46)	Metastase (n)
Tumor jinak	15	0
Karsinoma papiler	20	4
Karsinoma folikuler	11	1

Tabel 3 memperlihatkan pada sampel penelitian ini, nilai tertinggi kadar kalsidiol ialah 65,90 ng/dL, terendah 13,70 ng/dL, dengan rerata 32,25. Rasio netrofil limfosit memiliki nilai tertinggi 22, terendah 1 dengan rerata 5.

Tabel 3. Karakteristik kalsidiol dan RNL

Variabel	Rerata	Minimum	Maksimum
Kalsidiol (ng/dL)	32,25	13,70	65,90
RNL	5	1,0	22,00

Hubungan kadar kalsidiol dan RNL dengan keganasan nodul tiroid dianalisis dengan uji Spearman untuk melihat apakah terdapat hubungan, kuat hubungan, dan arah hubungan antar variabel. Tabel 4 memperlihatkan hasil uji Spearman terhadap korelasi kalsidiol dan RNL dengan nodul tiroid. Dari analisis koefisien korelasi kadar kalsidiol dan nodul tiroid, diperoleh tingkat kekuatan hubungan antara variabel kalsidiol dan nodul tiroid yang ganas sebesar 0,501 dan hubungan kedua variabel berlawanan arah, sehingga dapat diartikan semakin rendah kadar

kalsidiol maka semakin tinggi risiko keganasan pada nodul tiroid. Nilai signifikansi atau Sig. (2-tailed) sebesar 0 ($<0,05$) yang menunjukkan adanya hubungan antara variabel kalsidiol dan keganasan pada nodul tiroid. Tingkat kekuatan hubungan (korelasi) antara variabel RNL dan nodul tiroid ganas sebesar 0,376 yang berarti korelasi bermakna yaitu Sig. (2-tailed) sebesar 0,01. Angka koefisien bernilai positif, sehingga hubungan kedua variabel searah, sehingga dapat diartikan semakin tinggi RNL maka semakin tinggi risiko keganasan pada nodul tiroid.

Tabel 4. Hasil uji Spearman terhadap korelasi kalsidiol dan RNL dengan nodul tiroid.

Variabel		Nilai
Kalsidiol	Koefisien Korelasi (r)	-0,501
	Sig. (2-tailed) (p)	0*
	N	46
Spearman's rho	Koefisien Korelasi (r)	0,376
	Sig. (2-tailed) (p)	0,01*
	N	46

* signifikansi $p < 0,05$

BAHASAN

Pada penelitian ini dilibatkan 46 sampel pasien, terdiri dari 38 orang perempuan dan delapan orang laki-laki dengan nodul tiroid dan telah melakukan operasi pengangkatan tiroid, serta setuju untuk terlibat dalam penelitian selama bulan Agustus 2022 hingga bulan Maret 2023. Pasien yang termuda berusia 21 tahun dan tertua 75 tahun. Rerata usia pada data penelitian 49 tahun. Pada kepustakaan, epidemiologi terjadinya pembesaran kelenjar tiroid terbanyak pada perempuan, dengan perbandingan 3:1 dibandingkan laki-laki. Angka kejadian tertinggi pada dekade 3 dan ke 4. Pada penelitian ini, lebih banyak pasien perempuan yang menderita nodul tiroid dengan rerata usia 50,2 tahun. Sebagian besar pasien dengan nodul tiroid memiliki kadar hormon yang normal dengan jenis karsinoma papiler.

Pada kelompok sampel dengan hasil karsinoma tiroid, didapatkan dua tipe karsinoma, yaitu karsinoma papiler (20 pasien) dan folikuler (11 pasien). Temuan ini sesuai dengan kepustakaan yaitu tipe terbanyak karsinoma papiler pada tiroid sebesar 90% kasus dan karsinoma folikuler sebanyak 5% dari total kasus karsinoma tiroid.⁵⁻⁶

Hasil analisis data kedua variabel memiliki korelasi. Uji variabel kalsidiol dan keganasan nodul tiroid menunjukkan hubungan kuat, dengan arah negatif serta nilai signifikansi yang bermakna dengan nilai $r = -0.501$. Hal ini menunjukkan semakin rendah kadar kalsidiol, semakin tinggi kemungkinan risiko keganasan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian meta-analisis oleh Zhao et al¹⁴ yang menyatakan kadar 25-OHD serum yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker tiroid Penelitian oleh Hu et al²⁶ juga mendukung penelitian ini, dalam studi kasus kontrol dan meta analisis didapatkan bahwa peningkatan kadar 25(OH)D menurunkan risiko kanker tiroid.

Hubungan kadar kalsidiol dan karsinoma tiroid telah banyak diteliti, baik penelitian eksperimental maupun deskriptif. Penelitian secara in vitro tentang peran vitamin D dan karsinoma tiroid telah dilakukan pada tahun 1999 di Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Fukushima di Jepang. Suzuki et al¹¹ melakukan penelitian pada dua jenis karsinoma tiroid secara in vitro, dua pasien perempuan dengan hasil histopatologi anaplastik karsinoma dan karsinoma papiler tiroid. masing-masing spesimen tiroid diambil dan dikultur pada suatu wadah kultur dan diamati pertumbuhannya. pada setiap wadah yang diberikan 1,25(OH)2D3 dan 22-oxakalsitriol (OCT). Hasil penelitiannya mendapatkan bahwa keduanya dapat menghambat pertumbuhan tumor, tetapi yang lebih dominan dan bermakna ialah OCT dalam menghambat pertumbuhan sel karsinoma anaplastik dibandingkan sel karsinoma papiler. Penelitian Zabel et al²⁷

mendapatkan bahwa kalsitriol dan dua analog (PRI-1906 dan PRI-2191) menghambat proliferasi karsinoma meduler tiroid secara *in vitro*.

Stepien et al⁷ melaporkan bahwa penurunan kadar 1-25 dihydroxyvitamin D3 memiliki perbandingan antara pasien dengan karsinoma papiler tiroid dengan pasien yang tidak memiliki penyakit tiroid baik tumor maupun peradangan. Roskies et al⁹ mendapatkan risiko keganasan pada tiroid meningkat pada pasien dengan insufisiensi vitamin D dibandingkan pasien sufisiensi vitamin D, namun dibutuhkan penelitian prospektif yang lebih besar lewat studi kohort agar vitamin D mungkin bisa menjadi salah satu faktor yang dapat dimodifikasi pada risiko keganasan tiroid. Kim et al¹⁰ melaporkan bahwa kadar vitamin D serum 25(OH) yang rendah sebelum operasi memiliki hubungan dengan gambaran klinikopatologis yang buruk pada pasien perempuan dengan karsinoma papiler tiroid.

Penelitian oleh Balla et al²⁸ mendapatkan kadar vitamin D rendah pada karsinoma papiler tiroid karena aktivasi gen CYP24A1 yang menonaktifkan vitamin D3 pada karsinoma papiler tiroid. Pada penelitian ini, hasil uji korelasi dengan arah negatif yaitu semakin rendah kadar kalsidiol, semakin tinggi risiko untuk karsinoma tiroid. Berbeda halnya dengan penelitian Balla et al²⁸ yang mendapatkan hasil sebaliknya atau berlawanan dengan hasil penelitian ini.

Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan bahwa vitamin D dapat melindungi dari kanker tiroid, namun, bukti klinis untuk hubungan antara kadar vitamin D serum yang lebih rendah dan peningkatan prevalensi kanker tiroid masih belum konsisten. seperti pada penelitian Laney et al²⁹ yang mendapat bahwa tingkat kekurangan vitamin D sebanding atau sama pada individu dengan nodul tiroid, kanker tiroid dalam remisi, dan kanker tiroid aktif. Pada penelitian oleh Jonklaas et al³⁰ dilakukan pemeriksaan kadar 25-hidroksivitamin D pra operasi pada pasien dengan nodul tiroid yang akan dioperasi pengangkatan tiroid, dan tidak didapatkan adanya hubungan bermakna. Ahn et al³¹ melakukan pemeriksaan kadar serum 25-hydroxyvitamin D pra operasi pada 820 pasien dengan karsinoma papiler tiroid, dan didapatkan kadar vitamin D serum tidak berkorelasi dengan agresivitas penyakit atau prognosis yang buruk antara pasien dengan karsinoma papiler tiroid dan insufisiensi vitamin D. Warakowski et al³² juga mendapatkan hal serupa, yaitu kadar vitamin D pra operasi tidak memiliki hubungan dengan karsinoma papiler tiroid pra operasi terhadap ukuran tumor. Penelitian terakhir yang dilaporkan pada tahun 2022 oleh Kuang et al³³ mendapatkan bahwa kadar 25(OH)D serum mungkin tidak berkontribusi pada penilaian risiko nodul tiroid. Selain itu, penurunan vitamin D serum pra operasi dan metabolisme vitamin D lokal tidak berhubungan dengan prognosis buruk untuk suatu karsinoma tiroid.

Teknik pengambilan sampel yang tidak secara *purposive sampling* atau kurang mewakili populasi merupakan kelemahan pada populasi penelitian, yang pada penentuan uji normalitas sampel memiliki sebaran tidak normal. Pada penelitian ini pula perlu diperiksa lebih lanjut pemeriksaan patologi anatomi untuk dapat melihat *vitamin D receptor* (VDR) pada kelenjar tiroid yang telah dilakukan operasi serta kultur jaringan pada jenis karsinoma tiroid sehingga analisis dapat dilakukan lebih mendalam mengenai keterlibatan vitamin D dan keganasan nodul tiroid. Pada penelitian ini, sampel diambil pada semua jenis karsinoma tiroid, mungkin dengan memilih satu jenis karsinoma tiroid, hasil yang didapatkan akan lebih baik.

Hasil pengujian korelasi antara RNL dan keganasan nodul tiroid mendapatkan korelasi yang cukup berhubungan, dengan nilai signifikansi bermakna arah positif dengan nilai $r = 0.376$, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai dari RNL kemungkinan risiko keganasan semakin tinggi. Hasil penelitian ini ditunjang oleh Feng et al³⁴ yaitu RNL *pretreatment* dapat digunakan sebagai biomarker yang sangat baik untuk prediksi pertumbuhan tumor, metastasis, dan prognosis pada pasien dengan kanker tiroid, dimana RNL yang tinggi pada ukuran tumor yang semakin besar dan RNL yang tinggi menggambarkan prognosis yang buruk pada penderita karsinoma tiroid.

Cheong et al³⁵ melakukan penelitian mengukur RNL pada penderita dengan nodul tiroid yang dikelompokkan berdasarkan ukuran tumor, yaitu tumor yang kurang dari 2 cm dan lebih dari 2cm, dengan hasil RNL memiliki hubungan bermakna dengan karsinoma tiroid pada tumor dengan ukuran lebih dari 2 cm, namun tidak berhubungan dengan yang berukuran kurang dari 2 cm. Pada

penelitian ini, nilai RNL diambil pada semua ukuran tumor dan semua jenis karsinoma tiroid.

Kocer et al³⁶ membandingkan nilai RNL pada penderita dengan karsinoma papiler tiroid, tiroiditis limfositis, dan tumor jinak, dan mendapatkan bahwa RNL meningkat secara bermakna pada kelompok karsinoma papiler tiroid. Nilai NLR dapat berperan sebagai penanda potensial dalam diferensiasi gangguan tiroid jinak dan ganas. Riguetto et al³⁷ juga mendapatkan nilai RNL yang tinggi memiliki hubungan dengan aktivitas metastase dari karsinoma diferensiasi tiroid. Selain itu, Park et al³⁸ di Korea juga melakukan penelitian tentang RNL pada penderita dengan karsinoma tiroid anaplastik, dan mendapatkan bahwa penderita karsinoma tiroid anaplastik dengan RNL yang tinggi memiliki prognostik yang buruk dibandingkan dengan pembesaran tiroid yang jinak. Pada penelitian ini tidak dilakukan pada satu jenis kanker tiroid saja, yang merupakan salah satu kelemahan penelitian ini.

SIMPULAN

Penurunan kadar kalsidiol dan peningkatan RNL dapat meningkatkan risiko keganasan nodul tiroid. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambahkan wawasan para klinisi edukasi dan mengembangkan parameter baru untuk memrediksi kejadian keganasan nodul tiroid.

Disarankan penelitian lanjut dengan skala populasi lebih besar serta lebih spesifik terhadap kalsidiol dan RNL terhadap ukuran tumor. Metastase jauh dan yang tidak bermetastase perlu menjadi tolok ukur atau dasar pengelompokan sampel untuk menilai RNL dan kalsidiol.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-68. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. World Health Organization. Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. *The Global Cancer Observatory.* *Cureus.* 2020;11(2):e4127.
3. World Health Organization. Indonesia cancer. *The Global Cancer Observatory.* 2018. p1-2.
4. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? *Cancer.* 2017;123(3):372-81. Doi: 10.1002/cncr.30360
5. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov NJ, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. Doi: 10.1089/thy.2015.0020.
6. Shah J. Thyroid carcinoma: epidemiology, histology, and diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13(4 Suppl 4):3-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26430868/>
7. Stepien T, Krupinski R, Sopinski J, Kuzdak K, Komorowski J, et al. Decreased 1-25 dihydroxy vitamin D3 concentration in peripheral blood serum of patients with thyroid cancer. *Arch Med Res.* 2010;41(3):190-4. Doi: 10.1016/j.arcmed.2010.04.004
8. Campbell M, Trump DL. Vitamin D receptor signaling and cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1009-38. Doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.007
9. Roskies M, Dolev Y, Caglar D, Hier MP, Mlynarek A, Majdan A, et al. Vitamin D deficiency as a potentially modifiable risk factor for thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;41(3):160-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762696/>
10. Kim JR, Kim BH, Kim SM, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, et al. Low sefolikrum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2014;24(11):1618-24. Doi: 10.1089/thy.2014.0090
11. Suzuki S, Takenoshita S, Furukawa H, Tsuchiya A. Antineoplastic activity of 1,25(OH)2D3 and its analogue 22-oxacalcitriol against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines in vitro. *Int J Mol*

- Med. 1999;4(6):611-4. Doi: 10.3892/ijmm.4.6.611
12. Deeb KK, Trump TL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(9):684-700. Doi: 10.1038/nrc2196
 13. Dutta D, Sharma M, Aggarwal S, Mohindra R, Bhattacharya S, Kalra S. Vitamin D, thyroid autoimmunity and cancer: an interplay of different factors. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(5):507-13. Doi: 10.4103/ijem.IJEM_526_19
 14. Zhao J, Wang H, Zhang Z, Zhou X, Yao J, Zhang R, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: a meta-analysis of case-control studies. *The end-to-end journal. Nutrition*. 2019;57:5-11. Doi: 10.1016/j.nut.2018.04.015
 15. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 2006;96(2):252-61. Doi: 10.2105/AJPH.2004.045260
 16. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57. Doi: 10.1038/nrc3691
 17. Tabatabaeizadeh SA, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaili H, Ferns GA, et al. High-dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in high-sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem*. 2017;118(12):4317-22. Doi: 10.1002/jcb.26084
 18. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014 May 29;7:69-87. doi: 10.2147/JIR.S63898
 19. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*. 2016;12(4):721-7. Doi: 10.5114/aoms.2015.50625
 20. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, Garlanda C, Mantovani A, Jilka S. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*. 2013;218(11):1402-10. Doi: 10.1016/j.imbio.2013.06.003
 21. Ma SJ, Yu H, Khan M, Gill J, Santhosh S, Chatterjee U, et al. Evaluation of optimal threshold of neutrophil-lymphocyte ratio and its association with survival outcomes among patient with head and neck cancer. *JAMA Network Open*. 2022;5(4):e227567. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7567
 22. Yaylacı S, Tosun O, Sahin O, Genc AB, Aydin E, Demiral G, et al. Lack of variation in inflammatory hematological parameters between benign nodular goiter and papillary thyroid cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2321-3. Doi: 10.7314/apjcp.2016.17.4.2321
 23. Liu W, Zhang L, Xu H-J, Li Y, Hu C-M, Yang JY, et al. The Anti-Inflammatory Effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2736. doi: 10.3390/ijms19092736
 24. Bartlett EK, Flynn JR, Panageas KS, Ferraro RA, Sta Cruz JM, Postow MA, et al. High neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is associated with treatment failure and death in melanoma patients treated with PD-1 inhibitor monotherapy. *Cancer*. 2020;126(1):76-85. Doi: 10.1002/cncr.32506
 25. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752-7. Doi: 10.4065/mcp.2010.0138
 26. Hu MJ, Zhang Q, Liang L, Wang S-Y, Zheng X-C, Zhou M-M, et al. Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer: a case-control study and a meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(10):1199-210. Doi: 10.1007/s40618-018-0853-9
 27. Zabel M, Flig K, Gębarowska E, Zasada JS. The effect of calcitriol and its analogues on proliferation and hormone expression in cultured cells of thyroid medullary carcinomas. *Folia Morphol*. 2003;62(4):463-5. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/14655142>
 28. Balla B, Tobias B, Kosa JP, Podani J, Horvath P, Nagy Z, et al. Vitamin D-neutralizing CYP24A1 expression, oncogenic mutation states and histological findings of human papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2015 Mar;38(3):313-21. Doi: 10.1007/s40618-014-0165-7
 29. Laney N, Meza J, Lyden E, Erickson J, Treude K, Goldner W. The prevalence of vitamin D deficiency is similar between thyroid nodule and thyroid cancer patients. *International Journal of Endocrinology*. 2009;2010:805716. Available from: <https://doi.org/10.1155/2010/805716>
 30. Jonklaas J, Danielsen M, Wang H. A pilot study of serum selenium, vitamin D, and thyrotropin concentrations in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2013;23(9):1079-86. Doi: 10.1089/thy.2012.0548
 31. Ahn HY, Chung YJ, Park K-Y, Cho BY. Serum 25-hydroxyvitamin D level does not affect the aggressiveness and prognosis of papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(3):429-33. Doi: 10.1089/thy.2015.0516

32. Warakomski J, Romuk E, Jarzab B, Krajewska J, Siemińska L. Concentrations of selected adipokines, interleukin-6, and vitamin D in patients with papillary thyroid carcinoma in respect to thyroid cancer stages. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:4921803. Doi: 10.1155/2018/4921803
33. Kuang J, Jin Z, Chen L, Zhao Q, Huang H, Liu Z, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level is unreliable as a risk factor and prognostic marker in papillary thyroid cancer. *Ann Transl Med*. 2022;10(4):193. Doi: 10.21037/atm-22-10.
34. Feng J, Wang Y, Shan G, Gao L. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer. *Medicine*. Cina. 2020.p1-8.
35. Cheong TY, Hong DS, Jung K-W, So YK. The diagnostic predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in thyroid cancer adjusted for tumor size. *Plos One*. 2021;16(5):e0251446. Doi: 10.1371/journal.pone.0251446
36. Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, Gokay F, Bayram F. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):3875-9. Doi: 7314/apjcp.2015.16.9.3875
37. Riguette CM, Barreto IS, Maia FFR, da Assumpção LVM, Zantut-Wittmann DEZ. Usefulness of pre-thyroidectomy neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte, and monocyte-lymphocyte ratios for discriminating lymph node and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;76:e3022. Doi: 10.6061/clinics/2021/e3022
38. Park JY, Park J, Shin J-H, Oh J-L, Jung H-A, Chung M-K, et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio before and after radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1913. Doi: 10.3390/cancers13081913