



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI KİŞİLERDE SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ İLE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Veysi BARUT
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet ASLAN

VAN-2017

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI KİŞİLERDE SERUM VİTAMİN D DÜZEYİ İLE İNFLAMATUAR
BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Dr. Veysi BARUT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet ASLAN

VAN

2017

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan ve hekimliği bizlere öğreten İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. CENGİZ DEMİR hocamız başta olmak üzere, Doç. Dr. Yasemin Usul SOYORAL'a, Doç. Dr. Ahmet Cumhuri DÜLGER'e, Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER'e, Yrd. Doç. Dr. Saliha YILDIZ'a Yrd. Doç. Dr. Nurhan Önal KALKAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Ömer EKİNCİ'ye ayrıca eğitimim boyunca bana önemli katkıları olan ancak şuan İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmayan hocalarıma da en içten dileklerle teşekkür ederim. Ayrıca tezimin tamamlanmasında büyük emeği ve katkıları olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. MEHMET ASLAN'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Mesut AYDIN'a, çok değerli asistan arkadaşlarıma, İç Hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve diğer personel arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Desteklerini ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim başta ailem sevgili eşim ve kızlarım, annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Veysi BARUT

2017

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	I
Önsöz	II
İçindekiler	III
Kısaltmalar	IV
Şekil Listesi.....	VI
Tablo Listesi	IVI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin D.....	3
2.1.1. Vitamin D'nin tarihçesi	4
2.1.2. Vitamin D sentez ve metabolizması	4
2.1.3. Vitamin D eksikliği	7
2.1.4. Serum normal 25(OH)D ₃ düzeyi ne olmalıdır?	7
2.1.5. Vitamin D eksikliği hangi sıklıkta görülür?	9
2.1.6. Serum vitamin D eksikliği belirtileri	9
2.1.7. Serum vitamin D'nin etkileri.....	9
2.1.8. Serum vitamin D reseptörü.....	11
2.1.9. Serum vitamin D ve parathormon	12
2.1.10. Serum vitamin D ve kalsiyum	14
2.1.11. Serum vitamin D ve fosfor	15
2.1.12. Vitamin D yüksekliği ve toksisitesi.....	15
2.1.13. Serum vitamin D ve inflamasyon	18
3. MATERYAL VE METOD.....	20
3.1. İstatistiksel İncelemeler.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR.....	30
7. KAYNAKLAR	31
ÖZET	40
SUMMARY.....	42
ÖZGEÇMİŞ	40

KISALTMALAR

1.25(OH)₂D₃	:1. 25-dihidroksikolekalsiferol
24.25(OH)₂D₃	:24.25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D₃	:25 hidroksi vitamin D
CRP	:C reaktif protein
DBP	:Vitamin D bağlayan protein
İL	:İnterlökin
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
NLR	:Nötrofil lenfosit oranı
PLR	:Trombosit lenfosit oranı
PDW	:Trombosit dağılım genişliği
PTH	:Parathormon
RDW	:Kırmızı küre dağılım hacmi
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör alfa
VDR	:Vitamin D reseptörü
ALT	:Alanin aminotransferaz
ALP	:Alkale fosfataz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Serum vitamin D formları ve etkileri.....	4
Şekil 2: Vitamin D metabolizmasını etkileyen faktörler.....	6
Şekil 3: Serum Vitamin D'nin 1- α hidroksilaz ve VDR üzerinden etkisi.....	10
Şekil 4: Serum vitamin D reseptör doku dağılımı görülmektedir	12
Şekil 5: Parathormonun etkileri.....	13
Şekil 6: Serum vitamin D'nin doğal ve kazanılmış immünitedeki rolü	19



TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Optimal serum 25(OH)D ₃ düzeyi için farklı görüşler	8
Tablo 2: 25(OH)D ₃ 'ün düzeyine göre serum vitamin D ile ilgili tanımlamalar	8
Tablo 3: Serum vitamin D düzeyini arttıran ve azaltan etkenler	14
Tablo 4: Vitamin D fazlalığının sistemler üzerine etkisi	16
Tablo 5: Grup 1 ve grup 2'deki erkek ve kadın bireylerin sayı ve yüzdeleri	22
Tablo 6: Grup 1 ve grup 2 bireylerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 7: Grup 1 ve grup 2 bireylerin inflamatuvar belirteç düzeyleri.....	25

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Serum vitamin D vücudun birçok sistemi üzerinde güçlü etkilere sahip olan son derece önemli bir vitamindir (1). En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir (2). Yağda eriyen A, D, E ve K vitaminleri arasında yer alır. D vitamini eksikliğinde çocuklarda rikets gelişirken erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir ve osteomalaziye neden olur. Serum vitamin D eksikliği diyabet, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların metaboliksendromun da içinde olduğu birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (3-8). Serum 25(OH)D₃ düzeyi ile halsizlik ve yorgunluğun ilişkisi bilinmektedir (9,10). Serum vitamin D eksikliği ağrı, halsizlik gibi non-spesifiksemptomlara neden olmaktadır (11). Vitamin D eksikliği ile birçok inflamatuvar hastalık arasında bir ilişki saptanmasına rağmen vitamin D düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki konusunda tam bir fikir birliği yoktur (12).

Yapılan çalışmalarda çeşitli hastalıklarda nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranının (PLR) inflamasyonu göstermede bir belirteç olduğu gösterilmiştir (13). NLR çeşitli maligniteler, metabolik sendrom, enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek yetmezliği gibi farklı inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Diğer bir inflamatuvar marker olan PLR ise çeşitli maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (13).

Vitamin D düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Literatürde serum vitamin D düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Trongtrakul ve arkadaşının çalışmasında serum vitamin D eksikliğinin sepsis hastalarında sık görüldüğü belirtilmiş ve artmış mortalite riskiyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir (14). Tabatabaeizadeh ve arkadaşlarının çalışmasında vitamin D tedavisi sonrası NLR ve C reaktif protein (CRP)'nin anlamlı derecede düştüğünü saptamışlardır (15). Azizieh ve arkadaşları çalışmalarında CRP'nin düşük ve yüksek değerleri ile interlökin (IL), interferon (IFN)- γ ve tümör nekrosiz faktör (TNF)- α .düzeyleri ile serum vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkileri araştırmışlardır (16).

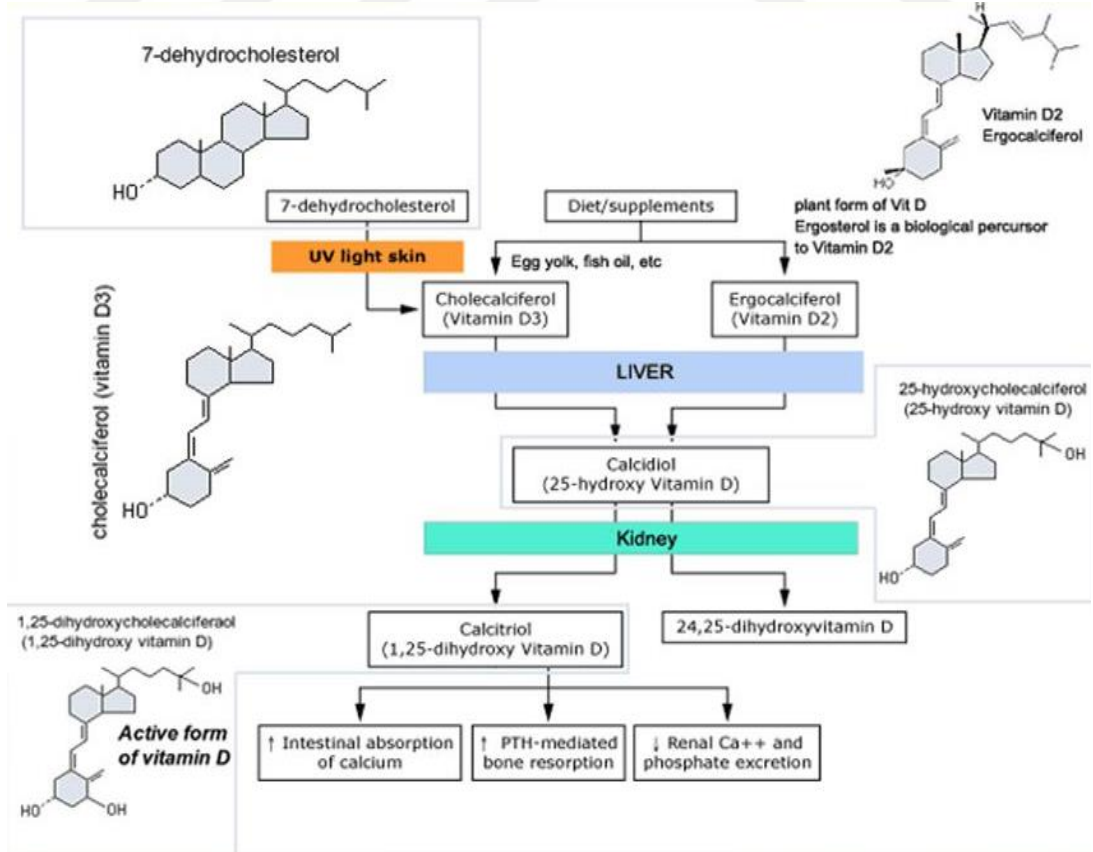
Sağlıklı bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı çalışma bulunmaktadır. Mangin ve

arkadaşları sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada inflamasyon, vitamin D ve enfeksiyon arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (17). Başka bir çalışmada Akbaş ve arkadaşları kronik hastalığı olmayan bireylerde düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek NLR ve PLR arasında anlamlı bir ilişkiyi bulmuşlardır (18). Bu alışmamızda serum vitamin D düzeyleri ile NLR, PLR, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmayı amaçladık. Bilgilerimize göre bu çalışmamız sağlıklı kişilerde belirtilen inflamatuvar parametreleri birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

1,25-dihidroksivitamin D mineral iyon hemostazında yer alan majör steroid hormondur. Vitamin D ve metabolitleri vitaminlerden çok hormon ve hormon öncülleridir, çünkü uygun biyolojik ortamlarda endojen olarak sentez edilebilirler. Derinin ultraviyole ışığına yanıt olarak fotokimyasal bir ayrışma sonucunda 7-dehidrokolesterolden vitamin D oluşur (19). Bitkisel kaynaklardan elde edilen D vitamini D₂ formunda iken; hayvansal kaynaklılar D₃ formundadır. Bu iki formun insanda eşit derecede biyolojik aktivitesi vardır İster ince barsaktan absorbe edilsin ister deride sentez edilsin ön hormon olarak üretilen vitamin D dolaşıma katılır. Karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak biyolojik aktif şekline dönüşür. Vitamin D'nin otuzdan fazla metaboliti bildirilmekle birlikte çoğu inaktiftir. Sadece 7-dehidrokolesterol ve ergosterol pratikte önem taşır (20). Serum vitamin D formları ve etkileri şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Serum vitamin D formları ve etkileri

2.1.1. Vitamin D'nin tarihçesi

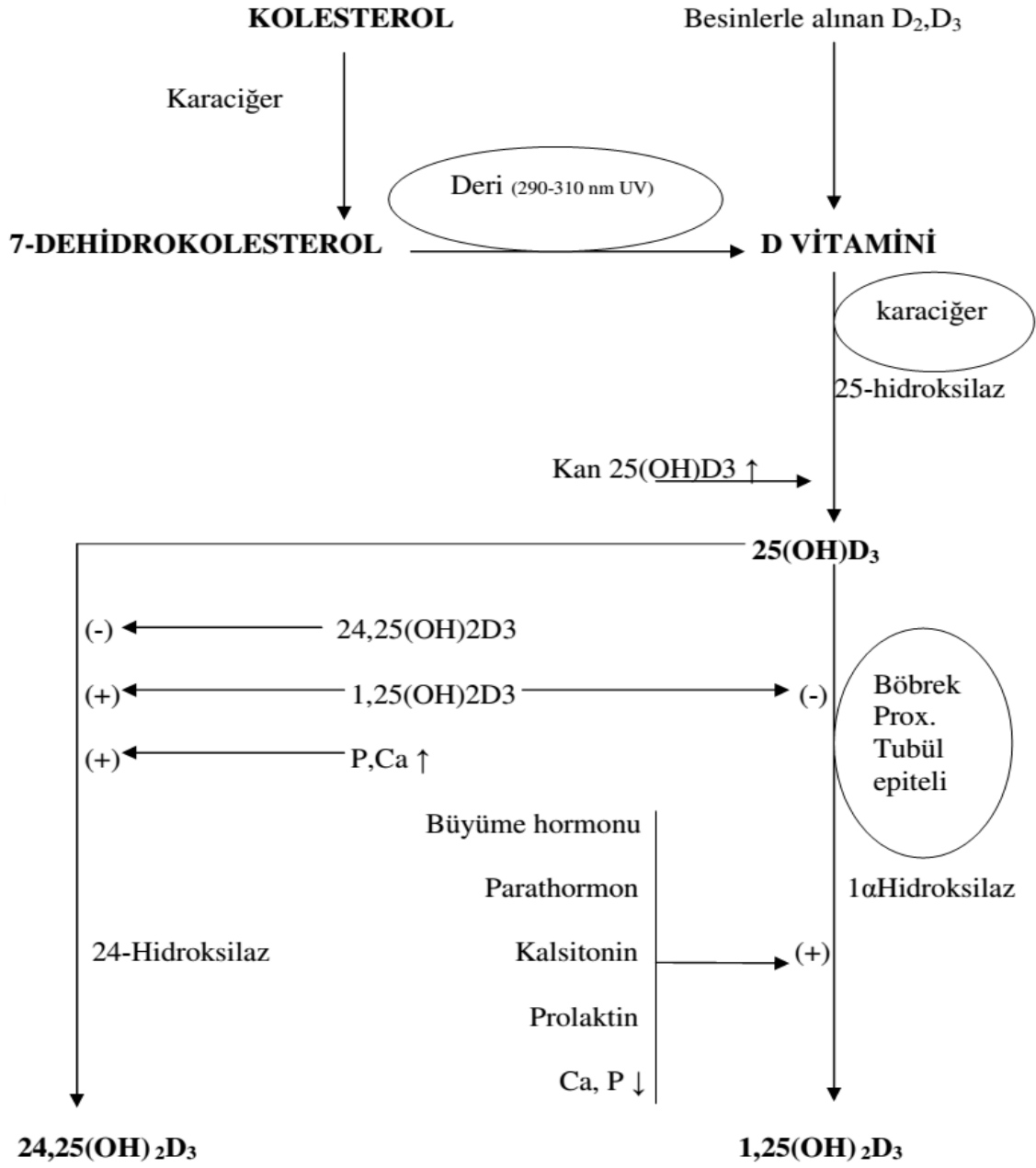
Vitamin D ilk kez 1920'li yıllarda vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward MELANBY'nin köpekler üzerinde yapmış olduğu çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir(21). 1923'te Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (22). Hess ve arkadaşları sığırcılarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlenemediğini görmüşlerdir (23). 1930'da Windous ve arkadaşlarının ultraviyole ışınları ile ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü saptamışlardır (24). İlk olarak 1985'de fare miyoplast kültüründe vitamin D reseptörünün (VDR'nin) saptanması ile kas hücrelerinin vitamin D için hedef organlardan biri olduğu anlaşılmıştır. İskelet kas hücrelerinden VDR izole edilmiştir (25). VDR'nin keşfinden sonra serum vitamin D'nin çeşitli dokulardaki etkileri tartışılmaya başlamıştır.

2.1.2. Vitamin D sentez ve metabolizması

Vitamin D'nin ergokalsiferol (vitamin D₂) ve kolekalsiferol (vitamin D₃) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisiyle deride hayvansal kaynaklı olan 7- dehidrokolesterolden sentezlenir. Bitkisel kökenli vitamin D₂ morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem sentetik olarak üretilebilir (26). Deri pigmentasyonu serum vitamin D sentezinde önemli yer tutar. Koyu tenli insanlarda yüksek oranda bulunan melanin deri pigmentasyonu UVB ışınlarının emilimini bloke eder (27). Melanin deri pigmentasyonu arttıkça serum vitamin D sentezi azalır (28). Derinin UVB ışınına maruz kalma miktarı ile orantılı olarak serum vitamin D sentezi artar (29). Ekvatora yakın enlemlerde yaşayan uzun süreli aşırı güneş ışığına maruz kalan kişilerde deri pigmentasyonu daha fazla görülür. Deri pigmentasyonunun artması serum vitamin D intoksikasyonu ve cilt kanseri için koruyucudur (30). Vitamin D₃ güneş ışınlarıyla zarar gördüğü ve inaktif ürünlerine çevrildiği için güneş ışığına fazla maruz kalınması vitamin D₃ intoksikasyonuna neden olmaz (31). Diyetle alınan veya

endojen olarak üretilen vitamin D₂ veya vitamin D₃ depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (32). Vitamin D'nin diyetle alımı sınırlıdır. Diyetle serum vitamin D en fazla somon, uskumru ve sardalya gibi yağlı balıklar ve yumurta sarısında bulunmaktadır (33). Diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ formları barsaklar tarafından emildikten sonra şilomikronlar ile birleşip lenfatik sisteme oradan da venöz dolaşıma katılmaktadır. Serum vitamin D'nin her iki formu dolaşımda bulunan D vitamini bağlayıcı protein (DBP) yardımı ile karaciğere gider. Serum vitamin D'nin sadece %1-3'ü serbest şekildedir (34). Hem deride sentezlenen, hem de sindirim sisteminden emilen vitamin D'nin karaciğere geldikten sonraki metabolizmaları benzerdir (35).

Serum vitamin D düzeyleri çeşitli çevresel faktörlere (mevsim, günün saati, deniz seviyesinden yükseklik, hava durumu, hava kirliliği, atmosfer özellikleri ve enlem) ve bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı, obezite, koruyucu krem kullanımı ve yaşa) bağlıdır. Ayrıca bazı bireysel yaşam tarzı faktörlerine de (giyinme, diyet alışkanlıkları, açık havada zaman geçirme alışkanlığına) bağlıdır (36). Gıdalarla alınan veya deri yolu ile sentez edilen vitamin D₂ ve vitamin D₃ karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D₃'e dönüşür. Serum vitamin D'nin karaciğerde hidroksilasyonu feedback mekanizma ile düzenlenir (37). Şekil 2'de gösterildiği gibi birçok organ hormon ve mineral vitamin D metabolizmasını etkilemektedir.



Şekil 2: Vitamin D metabolizmasını etkileyen faktörler

25(OH)D₃ kalsidiol olarak da bilinir. Kalsidiol insanda dolaşımında bulunan başlıca vitamin D metabolitidir ve yarı ömrü 2-3 haftadır. 25(OH)D₃ organizmadaki vitamin D'nin sentez alım ve harcama gibi durumlarını en iyi yansıtan parametre kabul edilmektedir (38). Sentezi feed-back mekanizmasıyla zayıfça regüle edildiğinden plazma seviyesi kışın azalır; yazın ise artar. Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir. Böbreklerde 1 α hidroksilaz enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona

uğrayarak $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e dönüşür. Serum vitamin D'nin fizyolojik aktif şekli $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'tür. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (39). Kalsitriol sentezlenirken kalsiyum metabolizmasından gelen uyarılara göre düzenlenir. Eğer $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yeterli ise $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin bir kısmı $24\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (kalsitroik asit)'e dönüştürülür.

Kalsitroik asit daha az aktiftir ve katabolize edilir (40). Serum vitamin D'nin katabolizması karaciğer ve böbreklerde bulunan 24 hidroksilasyon ile gerçekleşir. Bu hidroksilasyon sonucu $24\text{-}25\text{-dihidroksikolekalsiferol}$ ($24\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$) oluşur. $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 24-hidroksilasyonla kalsitroik aside dönüşerek safra yolu ile bağırsaklardan glukronit ve sülfat formunda feçesle atılır (41).

2.1.3. Vitamin D eksikliği

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride yapılır. Ultraviyole B (UVB) ciltte provitamin D'nin (7-dehidrokolesterol) previtamin D_3 'e, sonrasında da vitamin D_3 'e dönüşümünü sağlar (42). Ultraviyole B ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını engelleyen herhangi bir neden veya insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir durum D vitamini eksikliği ile sonuçlanır (43). Serum vitamin D düzeyini belirlemek için $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ kullanılmaktadır. $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün yarı ömrünün 4-6 saat gibi kısa, kan konsantrasyonunun $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ten 1000 kat düşük ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün yarılanma ömrü 2-3 hafta gibi olması nedeniyle serum vitamin D düzeyi için biyokimyasal olarak $25(\text{OH})\text{D}_3$ kullanılır. $25(\text{OH})\text{D}_3$ ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan vitamin D kısımları ayırt edilememektedir (44). Serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ seviyesi UVB ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edildiğinden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün düzeyi UVB artışından etkilenmemektedir (45).

2.1.4. Serum normal $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ne olmalıdır?

$25(\text{OH})\text{D}_3$ vücudun vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Ancak serum D vitamininin yeterliliği için kabul edilmiş ortak bir serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ değeri yoktur (46). Bazı araştırmacılar serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin 50 nmol/L (20 ng/mL)'den daha yüksek olması konusunda aynı fikir iken bazıları da serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin 75 nmol/L (30 ng/mL) ya da 100 nmol/L (40 ng/mL)'den daha fazla olmasını

önermektedirler. Hatta 50 ng/mL'den yüksek değer olmasını önerenler mevcuttur (47). Optimal serum 25(OH)D₃ düzeyi için çeşitli organizasyonlarda farklı görüşler mevcuttur. Tablo 1'de optimal serum 25(OH)D₃düzei için farklı görüşler belirtilmektedir.

Tablo 1: Optimal serum 25(OH)D₃ düzeyi için farklı görüşler

Optimal serum 25(OH)D₃düzei	Organizasyon
40-80 ng/mL	Vitamin D Konseyi
20-50 ng/mL	Tıp Enstitüsü
30-100 ng/mL	Michael Holick
30-50 ng/mL	Endokrin Topluluğu
20-30 ng/mL	Tüketici Laboratuvarı
20-60 ng/mL	Danimarka medikal topluluğu
50-100 ng/mL	Mercola
25-80 ng/mL	Mayo klinik
20-50 ng/mL	ABD'de tavsiye edilen
30-50 ng/mL	TEMD

TEMD: Türk endokrin metabolizma derneği **ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

25(OH)D₃ vitamini “ng/mL” veya “nmol/L” olarak ölçülebilmektedir. 1ng/mL 25(OH)D₃ vitamini 2.496 nmol/L 25(OH)D₃ vitaminine denk gelmektedir. Vücutun vitamin D düzeyini en iyi gösteren parametre olan serum 25(OH)D₃'ün düzeyine göre serum vitamin D ile ilgili tanımlamalar tablo 2'de görülmektedir. Tanımlamalar ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır.

Tablo 2: 25(OH)D₃'ün düzeyine göre serum vitamin D ile ilgili tanımlamalar

Serum 25(OH)D₃ile ilgili tanımlama	Serum 25(OH)D₃düzei için
Ciddi Eksikliği	<10 ng/mL
Eksikliği	<20 ng/mL
Yetersizliği	20-30 ng/mL
Yeterliliği	>30 ng/mL
Toksisite başlangıcı	> 80 ng/mL

2.1.5. Vitamin D eksikliği hangi sıklıkta görülür?

Dünyadaki yaklaşık bir milyar insanın serum vitamin D değerlerinin 30 ng/mL'nin altında olduğu tahmin edilmektedir (47). Vitamin D düzeyi farklı ülkelerde hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde bile farklıdır (48). Yapılan çalışmalarda ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir (49). Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya bölümü tarafından Ankara bölgesinde yapılan bir çalışmada 20 ng/mL değeri sınır kabul edildiğinde hastaların %51.8'inde vitamin D eksikliği saptanırken; %20.7 sinde vitamin D yetersizliği saptanmıştır (50). Fırat üniversitesinde Elazığ ve çevre illerden başvuran hastalarda çok ciddi D vitamini yetersizliği tespit edilmiştir. 10498 kadın 1891 erkek hastanın tarandığı çalışmada ciddi yetersiz (<12 ng/mL) vitamin D oranı kadınlarda %59; erkeklerde %36 bulunurken, yetersiz (<20 ng/mL) vitamin D oranı ise kadınlarda %78 erkeklerde ise %73 olarak bulunmuştur (51). Isparta'da yapılan bir çalışmada kadınların %44.1'inin serum 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL (49.9 nmol/L)'nin altında, %55.9'nun ise 20 ng/mL (49.9 nmol/L)'nin üzerinde bulunmuştur (52). İzmir'de yapılan çalışmada ise katılımcıların yaklaşık %54.6'sında serum vitamin D yetersizliği ve eksikliği bulunmuştur (53). Siirt ve İstanbul'da yapılan bir çalışmada ise kadınların %50.9'unun 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/mL (49.9 nmol/L)'nin altında bulunmuştur (54). Ülkemizde Batı Anadolu bölgesinde özellikle sonbahar ve kış dönemlerinde bireylerin, özellikle yaşlıların ve kadınların %70-75'inde serum vitamin D eksikliğinin geliştiği gösterilmiştir.

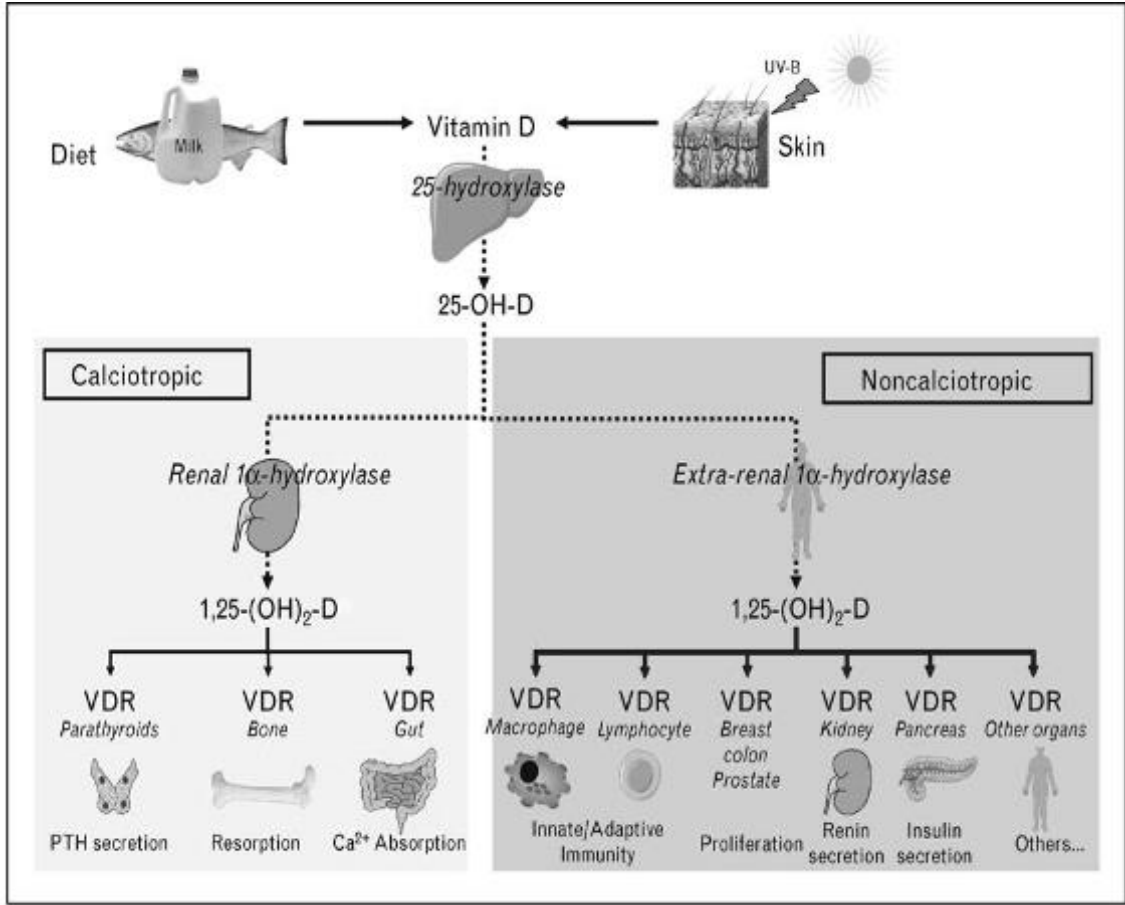
2.1.6. Serum vitamin D eksikliği belirtileri

Vitamin D eksikliğinin çoğu vakada asemptomatiktir. Belirgin ve uzamış serum vitamin D eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğü ile ilişkilidir. Uyuşma, tetani, kasılma vb görülebilir. Kemik yoğunluğunda azalma, osteoporoz, osteomalazi, kemik kas ağrıları, kas güçsüzlüğü ve dengesizlik izlenebilir (55).

2.1.7. Serum vitamin D'nin etkileri

Serum vitamin D'nin 1 alfa hidroksilaz üreterek aktif 1.25(OH)₂D₃ metaboliti aracılığıyla vitamin D reseptörleri üzerinden endokrin etki ve immün regülatör

aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Şekil 3'te serum vitamin D'nin 1- α hidroksilaz ve VDR üzerinden etkisi görülmektedir.



Şekil 3: Serum Vitamin D'nin 1- α hidroksilaz ve VDR üzerinden etkisi

Son yıllarda pankreas, immun sistem, makrofajlar, dentritik hücreler, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi renal ve ekstrarenal birçok dokuda vitamin D reseptörleri ve 1 alfa hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle serum vitamin D iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünülmeye başlamıştır (56).

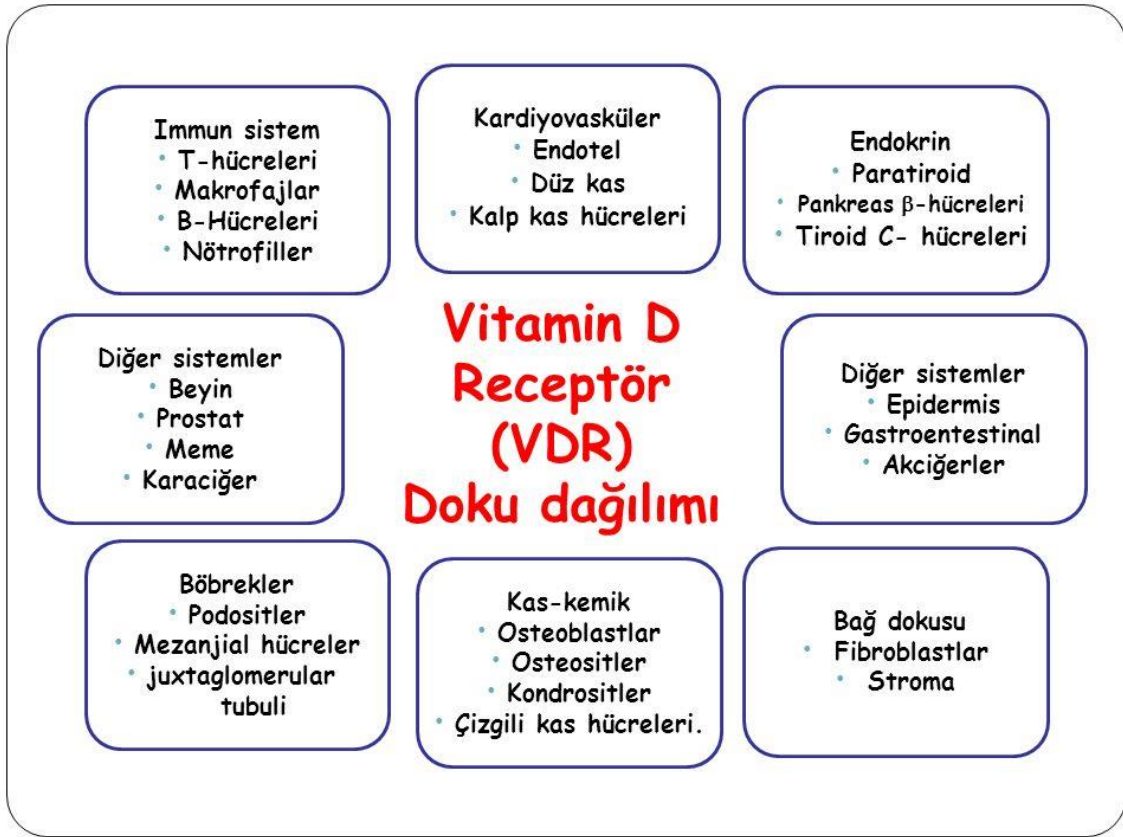
1.25(OH)₂D₃'ün reseptör düzeyindeki etkisi steroid hormonlarda olduğu gibi çekirdekte saatler veya günler içinde doğrudan VDR üzerinden genomik etkiyle gen transkripsiyonunu regüle ederek ya da dakikalar içinde non-genomik etkiyle hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların kalsiyum, klorür trans-membran geçişini değiştirir veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini fosfoinositol mekanizmasını indükler ve sitozolik kalsiyum düzeyini artırır (57). Serum vitamin D'nin hedef dokudaki reseptörlerinde etkili olabilmesi için önce karaciğerde

sitokromP450-25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25(OH)D₃'e sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1.25(OH)₂D₃'e dönüşmesi gerekir. CYP27A1 vitamin D biyosentezinde anahtar enzim olup bu enzime ait gendeki homozigot mutasyon klasik D vitamini eksikliğine ait bulguların yanı sıra düşük 25(OH)D₃ düzeyi ile sonuçlanır.

Vitamin D eksikliği ve eşlik ettiği hastalık birlikteliğinde vitamin D katabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 grubu enzimlerinden CYP24A1'de anormal yükseklik olduğu saptanmıştır. 25(OH)D₃ ve 1.25(OH)₂D₃'ün dokulardaki düzeyi CYP24A1 enziminin sıkı kontrolü altındadır. CYP24A1, 25(OH)D₃ ve 1.25(OH)₂D₃'ün daha az aktif metabolit olan 24.25(OH)₂D₃'e çevrilmesinde primer katabolik enzimdir. CYP24A1 ekspresyonu ve enzim aktivitesi çeşitli dokuların aşırı vitamin D'ye maruz kalmasını önlemede önemli rol oynar. Düzensiz CYP24A1 ekspresyonu bazı hastalıklarda serum vitamin D durumu ve cevabı üzerine önemli etkiye sahiptir. CYP24A1'in yapısının ve fonksiyonunun iyi anlaşılması CYP24A1 aktivitesini bloke eden tedavi sağlıklı yaşam stratejileri geliştirilmesini sağlayacaktır (58).

2.1.8. Serum vitamin D reseptörü

VDR steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. VDR'nin yapısında aktif vitamin D'nin bağlandığı ligand bağlayıcı bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmaklı çıkıntı yapan bölge ve birer çinko atomu bulunmaktadır (59). Vitamin D'nin etkilerine aracılık eder. Serum vitamin D'nin bilinen klasik rolü böbrek, bağırsak, kemik ve paratiroid bezdeki VDR ile etkileşerek mineral dengesini sağlamaktır. VDR'nin yalnızca bu dokularda değil vücuttaki çok sayıda dokuda bulunduğu anlaşılması ile birlikte klasik etkisi dışındaki rolleri de ortaya çıkmıştır. Şekil 4'te serum VDR doku dağılımı görülmektedir.



Şekil 4: Serum vitamin D reseptör doku dağılımı görülmektedir

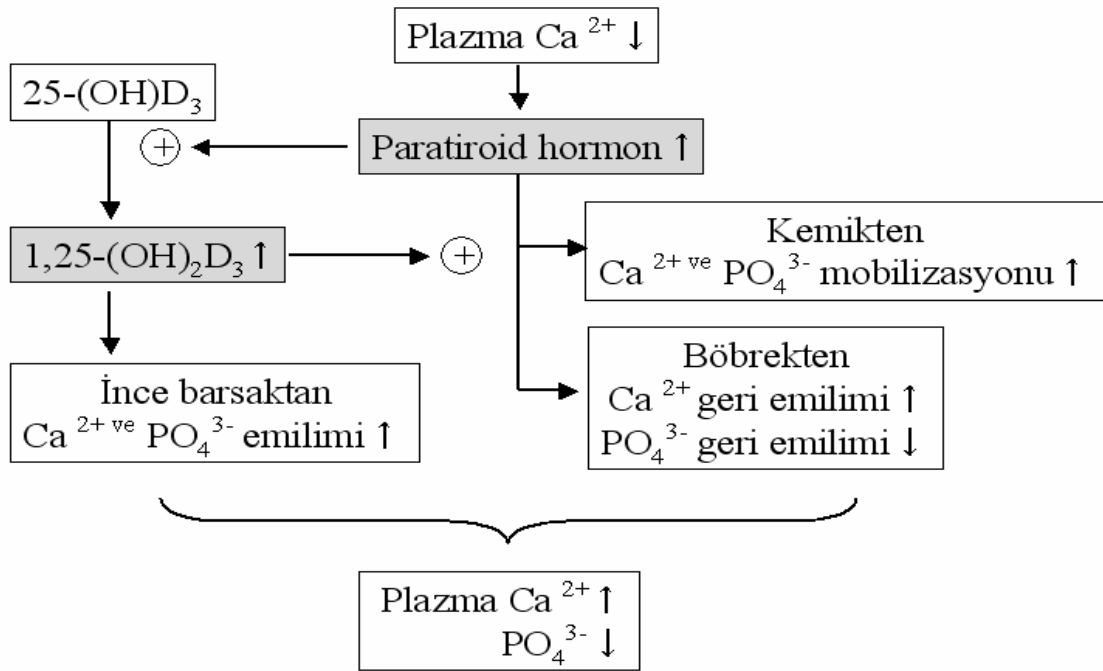
Bir transkripsiyon faktörü olan VDR ile etkileşen $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ direkt ve indirekt etkiyle 2000'den fazla genin ekspresyonunu düzenler (55). Son yirmi beş yılda serum vitamin D'nin klasik etkileri dışındaki etkileri ile ilgili olarak çok sayıda epidemiyolojik, klinik, genetik çalışma yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir. $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ çok sayıdaki hücre tipinde 'anti-proliferative', 'pro-diferentative', 'immunomodulator' etkilere sahiptir. Bu nedenle de vitamin D düzeyinde düşüklük birçok kronik hastalığa sebep olmaktadır (60).

2.1.9. Serum vitamin D ve parathormon

Parathormon (PTH) 9.5 kD ağırlığında 84 aminoasitten oluşan tek zincirli polipeptit yapıda bir hormondur. Paratiroid bezinde ribozomlarda 115 aminoasitli preproPTH olarak sentezlenir. PreproPTH'dan termial uçtan aminoasitlerin ayrılması ile endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde önce proPTH ve sonrasında esas hücrelerden 84 aminoasitli PTH sentezlenmiş olur.

Sürekli olarak paratiroid bezlerinden yüksek düzeyde PTH sentezi iskelet sisteminde özellikle kortikal kemikte belirgin olmak üzere kemik mineral yoğunluğunda kayba neden olmaktadır. PTH eksojen, aralıklı ve düşük dozda uygulandığında ise anabolik özellikleri ön plana çıkmakta ve osteoblastik kemik formasyonunu arttırmaktadır (61). PTH, kalsitonin ve serum vitamin D kalsiyum metabolizmasına etkili hormonlardır.

PTH kemik ve böbrekler üzerinde direkt, bağırsaklar üzerinde indirek etki ile kan kalsiyum ve fosfat seviyesini düzenler. Paratiroid bezine kalsiyum sensörlerinden kan iyonize kalsiyum düzeyinin azaldığı bilgisi ulaştığında PTH sekresyonu uyarılır (62). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün biosentezi parathormon ve kan kalsiyum düşüklüğü tarafından artırılır. İnce bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi artar. PTH ve serum vitamin D'nin kemik resorpsiyonu üzerindeki sinerjistik etkisiyle kalsiyum ve fosfor kemikten kana geçer. PTH etkileri şekil 5'de görülmektedir.



Şekil 5: Parathormonun etkileri

Amaç PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor hemostazını sağlamaktır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün böbrekte sentezinden önemli faktörler: PTH ve fosfor düzeyleridir (63). PTH kalsiyumun böbrek proksimal ve distal tübüllerden geri emilimini artırır. Osteoblastlarda receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)

expresyonunu stimüle eder ve idrarla fosfor atılımını artırır. Böbrek tübüllerinden fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunu azaltır. Bu etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu artırıcı etkisinden üstündür. PTH'nın net etkisi kan kalsiyumun artırma ve fosfatı azaltma 1.25(OH)₂D₃'ü artırma yönündedir (64) . Serum vitamin D düzeyini arttıran ve azaltan etkenler tablo 3'te gösterilmiştir (65).

Tablo 3:Serum vitamin D düzeyini arttıran ve azaltan etkenler

Olumlu Etkileyen Faktörler	Olumsuz Etkileyen Faktörler
❖ Parathormon	❖ Kan kalsiyum yüksekliği
❖ Kalsitonin	❖ Kan fosfor yüksekliği
❖ Büyüme hormonu	❖ Kan 1.25(OH) ₂ D ₃ yüksekliği
❖ Östrojen	❖ Stronsiyum
❖ Gebelik	❖ Alüminyum
❖ Laktasyon	❖ Kurşun
❖ Proksimal tübülde kalsiyum ve fosfor düşüklüğü	❖ Kadmiyum

2.1.10. Serum vitamin D ve kalsiyum

Kemiklerde en fazla bulunan mineral olması nedeniyle kalsiyum, kemiğin sağlamlığını belirleyen en önemli değişkendir. Vücut kalsiyumunun %99'u kemiğin sertliğini ve dayanıklılığını sağlamak üzere hidroksi apatit kristalleri şeklindedir. Kalsiyum plazmada ise iyonize, proteine bağlı ve organik iyonlarla kompleks halinde bulunur. Proteine bağlı kısmın %90'ı albumin ve %10'u globulinle taşınır (66). 1.25(OH)₂D₃ kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu, intestinal sistemden kalsiyum emilimini ve distal renal tübüllerde kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler (67). PTH kalsiyum absorpsiyonunu artırırken; inorganik fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak osteoklastik kemikrezorpsiyonunu ve inaktif D vitamini hidroksilasyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler. Kalsiyum idrar, dışkı ve az miktarda terle vücuttan atılır. Böbreklerle atılan kalsiyumun %98'i normal koşullarda proksimal tübül ve henle kulpundan yeniden emilir. Kalsiyumun yeniden emilimi PTH, fosfat, metabolik alkaloz ve tiazid grubu diüretikler ile artar (68). Serum vitamin D eksikliğinde diyetdeki kalsiyumun ancak %10-15'i ve fosforun ise

%60'ı emilebilmektedir. Serum vitamin D olduğunda ise bu oran kalsiyum için %30-40 ve fosfor için %80'e çıkar (69).

2.1.11. Serum vitamin D ve fosfor

Vücutta yapısal ve metabolik işlevler için gerekli fosforun %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Kalsiyumun tersine fosforun %85'i serbest, %15'i proteine bağlıdır (70). Fosfor büyük oranda kemiğin yapısal kuvveti için gerekli olan hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Plazma inorganik fosfat yoğunluğu: 0.8-1.4 mmol/L'dir (2.5-4.5 mg/dL). Plazma fosfor düzeyi yaş, beslenme, parathormon, $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, insulin büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar tarafından etkilenir. Fosfor hemeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten fosfor atılımının kontrolüdür. Fosforun %70'i proksimal, %30'u distal tübüllerden reabsorbe edilir. Fosfatın proksimal tübülden geri emilimi fosfat eksikliği, hipoparatiroidizm, volüm eksikliği, büyüme hormonu ve hipokalsemi ile artar. PTH, sistemik asidoz, hipokalemi, hipomagnezemi, kalsitonin, karbonik anhidraz inhibitorleri, tiazid ve furosemid fosfor düzeyini azaltır (67,69).

2.1.12. Vitamin D yüksekliği ve toksisitesi

Serum vitamin D'nin hem eksikliğinde hem fazlalığında istenmeyen birtakım sorunlar oluşmaktadır. Bu durum farklı sistemlerde çeşitli belirtilerle kendini göstermektedir. Tablo 4'te serum vitamin D fazlalığında oluşabilecek sorunlar görülmektedir.

Tablo 4: Vitamin D fazlalığının sistemler üzerine etkisi

Gastrointestinal	-Bulantı ve kusma
Renal	-Anoreksia, abdominal ağrı
	-Azalmış barsak motilitesi, kabızlık
	-Büyüme geriliği, pankreatit, peptik ülser
	-Polidipsi, poliüri, dehidrasyon ve ateş
	-Hematüri, hipernatremi, hipomagnezemi, hipokalemi
	-Böbrek taşı, nefrokalsinozis, distal renal tubuler asidozis
	-Nefrojenik diabetes insipidus, kronik intestinal nefrit
Merkezi sinir sistemi	-Akut ve kronik böbrek yetmezliği
	-Hipotoni, parestezi
	-Derin tendo refleksinde azalma, baş ağrısı
	-Konvülzyon, felç, serebral vazospazm
	-Mezilyal temporal sklerozis, apati, letarji, uyuşukluk, koma
Kardiovasküler	-Psikolojik rahatsızlıklar (ankiyeste, psikozis, halüsinasyon, depresyon)
	-Aritmi, bradikardi (QT aralığında kısalma, QRS kompleksi, PR ve ST aralığı-T ve U dalgasında uzama)
	-Kalp kapakçıkları, koroner arter ve myokardiyel liflerde Ca birikimi
	-Hipertansiyon
	-Kardiyomiyopati
İskelet-Kas sistemi	-Kardiyak arrest
	-Kas zayıflığı
	-Kemik ağrısı
	-Osteopeni/osteoporoz
	-Uzun kemiklerde kalsifikasyon
	-Osteopetrozis
Gözler	-Band keratopati
	-Konjunktival kalsifikasyon
	-Metastatik kalsifikasyon
Deri	-Kaşıntı

Yüksek doz vitamin D alınmasına bağlı intoksikasyon uzun süredir bilinmektedir. İlk kez 1928'de Kreitmair ve Moll hayvanlarda yüksek doz ergosterol verilmesi ile vitamin intoksikasyonu geliştiğini bildirmişir (71). Hess ve Levis'in de benzer tarihlerde vitamin D intoksikasyonu ile ilgili olgu bildirimleri mevcuttur. Vitamin D intoksikasyonunda hiperkalsemi hayatı tehdit eden temel problemdir. Bu durum kalsiyumun bağırsaktan fazla emilmesine vitamin D aktivitesine ve kişisel faktörlere bağlanmıştır. Yüksek doz vitamin D alındığında $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün yağ dokusunda birikerek yüksek dozlarda $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ gibi hiperkalsemiye neden olduğu gösterilmiştir (72). Vitamin D intoksikasyonu hemen daima iyatrojeniktir. Sağlık çalışanlarının D vitamini eksikliği olmaksızın yüksek dozlarda D vitamini önermesine ya da hastaların bilinçsiz ilaç kullanımına bağlı gelişir. Erişkinlerde günde 100.000 ünite vitamin D kullanımı hiperkalsemiye sebep olur. Genel olarak serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyinin 120 nmol/L'nin üzerinde olması serum vitamin D hipervitaminozu olarak kabul edilir (73).

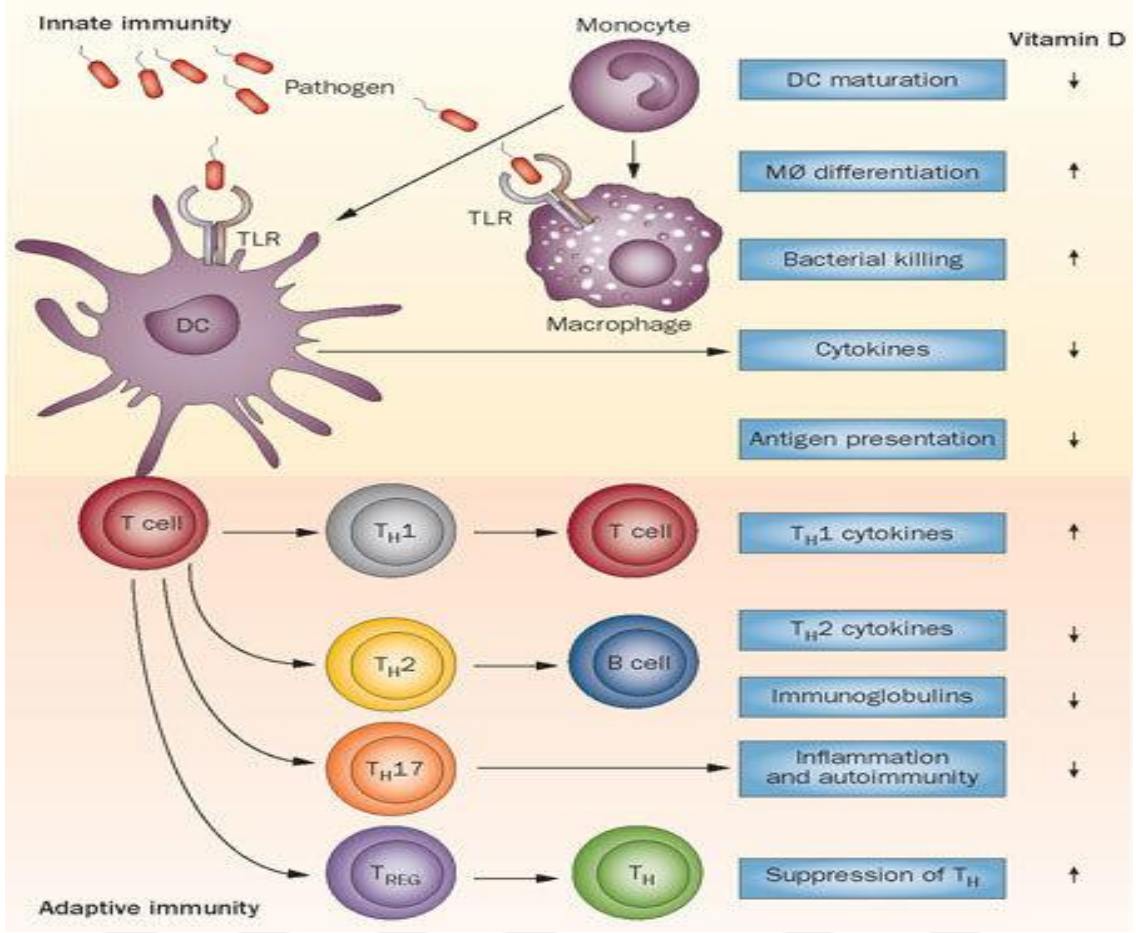
Serum vitamin D intoksikasyonunun temel bulguları hiperkalsemiye bağlıdır. Kalsiyum sinir, kalp, kas, sindirim sistemi ve böbrekleri etkiler. Hiperkalsemide yorgunluk, kaslarda ileri derecede güçsüzlük, hipotoni, karın ağrısı, bulantı ve kusma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit, mukoza kuruluğu, polidipsi, poliüri, dehidratasyon, bilinç bulanıklığı, koma, hipertansiyon, QT intervali kısalması, aritmi, hiperkalsiüri, nefrolitiyazis, nefrokalsinozis, böbrek yetersizliği gelişebilir (74) (**Tablo 4**). Yüksek dozlarda uygunsuz serum vitamin D kullanımı ailelerin erken diş çıkması, erken yürüme gibi talepleri ve kulaktan dolma bilgi eksikliği temelinde giderek artan bir problem olarak görülmektedir (75). Serum vitamin D hipervitaminozunun tedavisinde öncelikli amaç hiperkalseminin düzeltilmesidir. İlk planda vitamin D alımının kesilmesi, kalsiyumdan kısıtlı diyet verilmesi ve hastanın hidrasyonunun sağlanması gereklidir. Kalsiyumun tübüler geri emilimini engelleyerek idrarla kalsiyum atılımını arttırmak için furosemid verilir. Bağırsaklardan kalsiyum geri emilimini azaltıcı etki gösteren kortikosteroidler bir süre eklenir (76). Serum vitamin D hipervitaminozu hastalarında serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi yüksek, serum $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi normal veya yüksektir. Serum parathormon düzeyi ise düşük, kalsiyum hafif yüksek, alkalen fosfataz normal ya da düşüktür. Klor, potasyum ve magnezyum düşük, bikarbonatise yüksektir.

Hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur. Hastalarda nefrokalsinozis ve koroner ateroskleroz görülebilir. Bifosfonat tedavisi geciktirilmeden verilmelidir (77).

2.1.13. Serum vitamin D ve inflamasyon

Serum vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizması dışında insanlarda farklı özellikleriyle de ön plana çıkmaktadır. Çeşitli dokularda bir immunomodülatör olarak görev almaktadır (78). 1 alfa hidroksilaz enziminin renal ve extrarenal dokularda saptanması ve VDR'nin immün sistem hücrelerinde saptanması serum vitamin D'nin bu alanda sorgulanmasına neden olmuştur (79). VDR vitamin D'nin bu etkilere aracılık etmektedir.

VDR'leri T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler ve tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı bu sayede immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği ve aktif vitamin D'nin monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini güçlendirdiği bildirilmiştir. Antimikrobial bir peptid olan katelisidin üretiminin aktif vitamin D tarafından artırıldığı gösterilmiştir (80). Yapılan çalışmalarda serum vitamin D'nin Th2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı; Th1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir (81). Şekil 6'da serum vitamin D'nin doğal ve kazanılmış immünitedeki rolü özetlenmiştir.



Şekil 6: Serum vitamin D'nin doğal ve kazanılmış immünitedeki rolü

3. MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmamızda Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine 01.01.2012-01.05.2017 tarihleri arasında 18-90 yaş aralığında halsizlik gibi spesifik olmayan şikayetlerle başvuran kronik bir hastalığı olmayan serum vitamin D düzeyi 30 ng/mL'den düşük olan 120 kişi (**Grup 1**) ile serum vitamin D düzeyi 30 ng/mL üstünde olan 80 sağlıklı kişinin (**Grup 2**) verileri incelendi.

Serum vitamin D düşüklüğü olan hastaların 25'i erkek, 95'i kadın olup yaş ortalamaları 44.9±14.8 yıl idi. Sağlıklı bireylerin 17'si erkek, 63'ü kadın olup yaş ortalamaları 52.4±15.7 yıl idi (**Tablo 5**).

Bu çalışmaya dahil edilen kişilerin anemi, diyabetes mellitus, karaciğer, böbrek, tiroid, kalp ve akciğer gibi kronik bir hastalığı yoktu. Fizik muayene ve laboratuvar testleri normaldi. Dosyasında verileri eksik olan kişiler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş, cinsiyet, serum 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor, PTH, albumin, alkalin fosfataz, glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin ve CRP düzeyleri, nötrofil, lenfosit, lökosit ve trombosit sayıları, RDW ve MPV düzeyleri hastanemizin bilgisayar sistemini kullanılarak incelendi. Nötrofil, lenfosit ve platelet sayıları kullanılarak NLR ve PLR hesaplandı. Tüm bireylerin kan sayımı ölçümleri hastanemizin biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında çalışıldı.

Kan örneklerinin antikoagülasyonu için sodyum sitrat kullanıldı. Örnekler oda sıcaklığında bekletilip etilendiamintetraasetikasid (EDTA)'e bağlı trombosit büyümesini önlemek için yarım saat içinde otomatik kan sayımı cihazı (Beckman-Coulter, LH 780, USA) kullanılarak çalışıldı. Biyokimyasal analiz için jelli tüplere alınan kan örneklerinden serum kreatinin, kalsiyum, fosfor ve albümin düzeyleri Roche/Hitachi cobas C 501 analizöründe kolorimetrik test yöntemiyle çalışılırken serum PTH düzeyleri ise Roche/Hitachi cobas E 601 analizöründe kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmamız için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onay alındı.

3.1.İstatistiksel İncelemeler

Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS (ver: 21.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Bu özelliklerden sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için iki grup karşılaştırmasında Student *t* testi kullanıldı. Bu değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesinde Pearson korelasyon katsayısı hesaplandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm istatistik hesaplamalarda, istatistik anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Be retrospektif çalışmaya serum vitamin D eksikliği veya yetmezliği olan 120 kişi (**Grup 1**) ile serum vitamin D düzeylerinormal olan sağlıklı 80 kişi (**Grup 2**) dahil edildi.

Grup 1 bireylerin 25'i (%20.8'i) erkek ve 95'i (%79.2'si) kadın idi. Grup 2 bireylerin 17'si (%21.2'si) erkek ve 63'ü (%78.8'i) kadındı. Toplam 200 bireyin 42'si (%21'i) erkek ve 158'i (%79'u) kadın idi (**Tablo 5**).

Tablo 5: Grup 1 ve grup 2'deki erkek ve kadın bireylerin sayı ve yüzdeleri

			CİNSİYET		Toplam
			Erkek	Kadın	
Gruplar	Grup 1	Birey sayısı	25	95	120
		% gruptaki yüzdesi	20.8%	79.2%	100%
		% cinsiyet yüzdesi	59.5%	60.1%	60%
		% toplam içindeki	12.5%	47.5%	60%
	Grup 2	Birey sayısı	17	63	80
		% gruptaki yüzdesi	21.2%	78,8%	100%
		% cinsiyet yüzdesi	40.5%	39.9%	40%
		% toplam içindeki	8.5%	31.5%	40%
Toplam	Birey sayısı	42	158	200	
	% gruptaki yüzdesi	21%	79%	100%	
	% cinsiyet yüzdesi	100%	100%	100%	
	% toplam içindeki	21%	79%	100%	

Grup 1: Serum vitamin D eksikliği veya yetersizliği (serum vitamin D düzeyi <30 ng/mL) olan bireyler

Grup 2: Serum vitamin D düzeyi normal olan sağlıklı (serum vitamin D düzeyi >30 ng/ml ve <80 ng/mL) bireyler

Her iki grup arasında kadın ve erkek cinsiyet sayı ve oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6**). Tablo 6'da grup 1 ve grup 2 bireylerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 6: Grup 1 ve grup 2 bireylerin laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=120)	Grup 2 (n=80)	p
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	25/95	17/63	0.831
Yaş (Yıl)	44.9±14.8	52.4±15.7	0.001
Vitamin D (ng/mL)	12.8±6.5	42.3±13.6	0.001
Albümin (g/dL)	4.4±0.30	4.3±0.34	0.145
Fosfor (mg/dL)	3.45±0.59	3.6±0.56	0.044
Kalsiyum (mg/dL)	9.4±0.44	9.5±0.54	0.416
Parathormon (pg/mL)	70.2±32	61.2±17.9	0.044
Alkalen fosfataz (U/L)	95.9±60.3	102.1±78.5	0.548
Glukoz (mg/dL)	90.2±8.8	91.6±9.4	0.272
Alanin aminotransferaz (U/L)	19.11±9.4	21.1±11.8	0.154
Kreatinin (mg/dL)	0.73±0.11	0.75±0.11	0.193

n: olgusayısı

Grup 1 bireylerin ortalama yaşı 44.9±14.8 yıl iken grup 2 bireylerin ortalama 52.4±15.7 yıl olarak saptandı. Her iki grubun ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0.001) (**Tablo 6**).

Grup 1 bireylerin ortalama serum vitamin D düzeyleri 12.8±6.5 ng/mL iken grup 2 bireylerin ortalama serum vitamin D düzeyleri 42.3±13.6 ng/mL olarak saptandı. Her iki grubun ortalama serum vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0.001) (**Tablo 6**).

Grup 1 bireylerin ortalama albumin düzeyleri 4.4±0.30 g/dL, ortalama serum kalsiyum düzeyleri 9.4±0.44 mg/dL ve ortalama serum ALP düzeyleri 95.9±60.3 U/L olarak saptandı. Grup 2 bireylerin ise ortalama albumin düzeyleri 4.3±0.34 g/dL, ortalama serum kalsiyum düzeyleri 9.5±0.54 mg/dL ve ortalama serum ALP düzeyleri 102.1±78.5 U/L olarak saptandı. Her iki grup arasında serum albumin, kalsiyum ve ALP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 6**).

Grup 1 bireylerin ortalama serum PTH düzeyleri 70.2±32.0 pg/mL, ortalama serum fosfor düzeyleri 3.45±0.59 mg/dL iken grup 2 bireylerin ortalama serum PTH düzeyleri 61.2±17.9 pg/mL, ortalama serum fosfor düzeyleri 3.6±0.56 mg/dL olarak

saptandı. İki grup arasında serum PTH ve fosfor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p=0.044$ ve $p=0.044$) (**Tablo 6**).

Grup 1 bireylerin ortalama serum glukoz düzeyleri 90.2 ± 8.8 mg/dL, ortalama serum ALT düzeyleri 19.11 ± 9.4 U/L ve ortalama serum kreatinin düzeyleri 0.73 ± 0.11 mg/dL iken, grup 2 bireylerin ortalama serum glukoz düzeyleri 91.6 ± 9.4 mg/dL, ortalama serum ALT düzeyleri 21.1 ± 11.8 U/L ve ortalama serum kreatinin düzeyleri 0.75 ± 0.11 mg/dL olarak saptandı. İki grup arasında serum glukoz, ALT ve kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 6**).

Grup 1 bireylerin ortalama lökosit sayısı 7141.6 ± 1510.4 mm³, ortalama nötrofil sayısı 4201 ± 1273 mm³, ortalama lenfosit sayısı 2257 ± 549 mm³, trombosit sayısı 258 ± 5.8 10³/mm³ saptandı. Grup 2 bireylerin ise ortalama lökosit sayısı 6880.0 ± 1387.5 mm³, ortalama nötrofil sayısı 4025 ± 1065 mm³, ortalama lenfosit sayısı 2178 ± 597 mm³ ve trombosit sayısı 254 ± 6.0 10³/mm³ olarak saptandı. İki grup arasında lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 7**).

Grup 1 bireylerin ortalama MPV düzeyleri 8.45 ± 0.91 fL, ortalama RDW düzeyleri $\%13.59\pm 1.24$, ortalama CRP düzeyleri 3.98 ± 1.79 mg/dL, ortalama NLR düzeyleri 1.97 ± 0.83 ve ortalama PLR düzeyleri 120.31 ± 38.60 saptandı. Grup 2 bireylerin ise ortalama MPV düzeyleri 8.6 ± 0.98 fL, ortalama RDW düzeyleri $\%13.63\pm 1.70$, ortalama CRP düzeyleri 4.40 ± 2.84 mg/dL, ortalama NLR düzeyleri 1.95 ± 0.67 ve ortalama PLR düzeyleri 124.24 ± 39.89 olarak saptandı. İki grup arasında serum MPV, RDW, CRP, NLR ve PLR düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (**Tablo 7**). Tablo 7’de grup 1 ve grup 2 bireylerin inflamatuvar belirteç düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 7: Grup 1 ve grup 2 bireylerin inflamatuvar belirteç düzeyleri

Parametreler	Grup 1 (n=120)	Grup 2 (n=80)	p
CRP (mg/L)	3.98±1.79	4.40±2.84	0.211
Lökosit sayısı (mm ³)	7141.6±1510.4	6880.0±1387.5	0.212
MPV (fL)	8.45±0.91	8.6±0.98	0.100
RDW (%)	13.59±1.24	13.63±1.70	0.806
Trombosit sayısı (10 ³ /mm ³)	258±5.8	254±6.0	0.680
Lenfosit sayısı (mm ³)	2257±549	2178±597	0.339
Nötrofil sayısı (mm ³)	4201±1273	4025±1065	0.307
NLR	1.97±0.83	1.95±0.67	0.899
PLR	120.31±38.60	124.24±39.89	0.487

CRP: C reaktif protein; **MPV:** Ortalama trombosit hacmi; **fL:** Fentolitre; **RDW:** Kırmızı küre dağılım genişliği; **NLR:** Nötrofil lenfosit oranı; **PLR:** Trombosit lenfosit oranı; **n:** Olgu sayısı

Grup 1 hastalarda: (1) Serum vitamin D düzeylerinin PTH ve MPV arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.219$, $p<0.05$ ve $r=-0.196$, $p<0.05$). (2) Serum albumin düzeylerinin RDW ve CRP arasında negatif bir korelasyon olduğu saptandı ($r=-0.208$, $p<0.05$). (3) NLR ile lökosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0.434$, $p<0.001$). (4) PLR ile trombosit sayısı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($r=0.600$, $p<0.001$).

Grup 2 hastalarda serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.351$, $p<0.001$).

5. TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada vitamin D düzeyleri ile NLR, PLR, MPV ve RDW gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bilgilerimize göre bu çalışmamız sağlıklı kişilerde belirtilen inflamatuvar parametreleri birlikte değerlendiren ilk çalışmadır.

Bu çalışmamızda serum vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan bireylerde ortalama 25(OH)D₃ düzeyleri 12.8±6.5 ng/mL ve sağlıklı bireylerde ise 42.3±13.6 ng/mL olduğu saptandı. Çalışmamızda serum vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan grupta fosfor düzeyleri düşük saptanırken PTH düzeyleri ise anlamlı dercede yüksek saptandı ancak serum kalsiyum ve ALP düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda grup 1 bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında negatif bir korelasyon ($r=-0.196$, $p<0.05$), grup 2 bireylerde ise serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.351$, $p<0.001$). Ancak serum vitamin D düzeyleri ile RDW, MPV, NLR ve PLR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Serum vitamin D kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizmasından sorumlu bir hormon olduğu bilinmektedir. Serum vitamin D sentezinde etkin rolü olan 1 alfa hidroksilaz'ın enzim aktivitesinin düzenlenmesinde; parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düşmesi ve PTH düzeyi serum vitamin D üretimini artırır. Ancak kemikten salınarak böbrek ve bağırsak hücrelerinde sodyum fosfat kotransportuna neden olan FGF 23 ise 1,25(OH)₂D₃ sentezini baskılar ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D₃'ün inaktif forma dönüşmesine neden olur (82). 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve VDR geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar dentritik hücreler gibi birçok hücre veya dokuda tespit edilmesiyle serum vitamin D'nin kalsiyum metabolizması dışındaki etkileri tartışılmaya başlamıştır (83).

Doğal ve kazanılmış immunitede rol aldığı bilinen serum vitamin D literatürde farklı inflamatuvar hastalıklardaki etkisiyle çok sayıda çalışmaya konu olmuştur. Sepsiste serum vitamin D eksikliği prevalansının arttığı gösterilmiştir (84). Bir

çalışmada tüberküloz hastalarının genel popülasyondan daha düşük serum vitamin D düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (85). İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü pozitif hastalarda serum vitamin D eksikliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (86). Serum vitamin D'nin stres, sigara içiciliği, hava kirleticiler ile etkileşimi, oksidatif/antioksidatif dengesizlikler aracılığıyla akciğer inflamasyonuna ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında inflamasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (87). Vitamin D düzeyleri düşük olan kişilerde artmış pnömoni gelişme riski CD₄ azalması ve antimikrobial bir peptid olan kateksin sentezinin bronş epitel hücrelerinde azalması ile ilişkilendirilmiştir (85). Çeşitli çalışmalarda vitamin D eksikliğinin otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Multiple skleroz, sjögren sendromu, romatoid artrit, ailesel akdeniz ateşi, diyabetes mellitus, tiroid ve chron hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88,89).

Proapoptotik, antiinflamatuvar ve immün modülatuar özelliklere sahip olan serum vitamin D'nin çeşitli inflamatuvar ve otoimmün durumlarla ayrıca farklı kanser türleriyle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Taylor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada vitamin D'nin gastrointestinal sistem kanserleri ile ilişkisi araştırılmış ayrıca göğüs, meme ve prostat kanseri gibi çeşitli kanserlerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada serum vitamin D'nin D₃ formunun antikanser etkilerinin olduğu belirtilmiştir (90).

Serum vitamin D düzeylerinin kronik böbrek hastalığı olan hastalarda koroner vasküler kalsifikasyon, kalp yetmezliğini içeren kalp hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (91). NHANES III çalışmasında 25(OH)D₃ düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet ve hipertrigliseridemi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (92).

Ergin ve arkadaşlarının D vitamini ve inflamatuvar belirteçler ile ilgili çalışmalarında 2425 hastanın sonuçları taranmış. Bu çalışmada lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon hızı ve serum vitamin D düzeylerine göre <10 ug/L, 10-24 ug/L ve 25-80 ug/L olarak 3 grup halinde incelenmiş ve CRP, sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı gibi inflamatuvar belirteçlerin serum vitamin D'nin düşük olduğu grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada serum vitamin D düzeylerinin düşük olduğu zaman inflamasyonun artmış olduğu ve vitamin D eksikliğinin giderilmesinin immünitenin

sağlanmasında önemli olduğu vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmada MPV, RDW, NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçler çalışılmamıştır (94). Azizieh ve arkadaşlarının sağlıklı kadınlarda yaptıkları çalışmada CRP'nin düşük ve yüksek değerleri ile IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-13, IFN- γ , ve TNF- α .düzeyleri çalışılmış ve serum vitamin D düzeyleri ile bu belirteçler arasındaki ilişki araştırılmıştır (16).

Akbas ve arkadaşlarının çalışmalarında kronik hastalığı olmayan 4120 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Bu çalışmada yaş ile serum vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve serum vitamin D düzeylerinin yaş, erkek cinsiyet, PTH, ALP, albumin, kalsiyum, fosfor ve kreatinin arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Aynı çalışmada serum vitamin D düzeyleri ile NLR ve PLR arasında anlamlı derecede negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmada serum vitamin D düzeylerine göre lökosit sayısı düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (18).

Boyraz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada osteoporoz tanısı almış hastalar ile sağlıklı bireyler NLR ve PLR açısından retrospektif olarak karşılaştırılmış ancak bu çalışmada iki grup arasında NLR ve PLR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmaya MPV ve RDW gibi inflamatuvar belirteçler dahil edilmemiştir (94). Akbal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kronik hastalığı olmayan ve postmenapozal osteoporozu olan hastalarda MPV ve trombosit dağılım genişliği (PDW)'nin kemik mineralizasyonu ile ilişkisini araştırmışlar ve osteoporozu olan grupta MPV ve PDW'nin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada PDW'nin yaştan bağımsız olarak kemik mineralizasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (95).

Tabatabaeizadeh ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir çalışmada 580 adolosan kıza 9 hafta boyunca 50000 IU/L vitamin D tedavisi verilmiştir. Vitamin D tedavisi öncesi ve sonrasında CRP ve hemogram parametreleri ölçülmüştür. Bu çalışmada ortalama CRP ve NLR düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada CRP ile lökosit ve lenfosit sayısı arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada PLR, MPV ve RDW dahil edilmemiştir (15). Ogüs ve arkadaşlarının çalışmalarında vitamin D düzeylerinin ay, yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmiş ve bu çalışmada serum vitamin D düzeylerinin mevsimlere göre anlamlı derecede değişiklik gösterdiği saptanmıştır (96).

Park ve arkadaşlarının yapıları bir çalışmada yetişkin bireylerde vitamin D ile platelet sayısı ve MPV arasında ilişkiyi araştırmışlar ve vitamin D düşüklüğü ile trombosit sayısı ve MPV arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar. Ancak bu çalışmaya NLR ve PLR dahil edilmemiştir (97). Cure ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada vitamin D düzeyleri ile MPV arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Serum vitamin D düzeylerine göre 20 ng/mL nin altı ve 20 ng/mL' nin üstü olmak üzere 2 grup halinde değerlendirildiğinde MPV'nin vitamin D'nin 20 ng/mL'nin altındaki değerlerde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarlar MPV'nin koroner arter hastalığı, diyabet, inme, hipertansiyon ve venöz tromboembolizm ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Aynı çalışmada yazarlar lökosit sayısına göre 2 grup arasında anlamlı bir fark tespit etmemişler. Ancak bu çalışmada NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçler çalışılmamıştır (98). Oztürk ve arkadaşlarının çalışmasında serum vitamin D (grup 1: <10 ng/mL; grup 2: 10-19 ng/mL; grup 3: 20-29 ng/mL ve grup 4: 30-60 ng/mL) 4 grup halinde hemogram parametreleriyle ilişkisi araştırılmış ve bu çalışmada gruplar arasında MPV, RDW, lökosit ve platelet sayıları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada NLR ve PLR gibi inflamatuvar belirteçler çalışılmamıştır (99).

RDW demir eksikliği anemisinde yükselmesiyle anemide bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Demircan ve arkadaşlarının major depresyon hastalarında RDW ve NLR'yi araştırmışlar ve bu çalışmada RDW ve NLR'nin kardiovasküler mortalite için birprediktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu yazarlar hastaları 3 ay takip etmişler ve RDW ve NLR düzeylerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (100). Bu retrospektif çalışmamızda serum vitamin D düşüklüğü olan grup ile karşılaştırıldığında NLR ve RDW sağlıklı bireylere göre anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç olarak sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyonun saptanması ve vitamin eksikliği olan grupta ise negatif korelasyon saptanması trombositlerin kemik yapım ve formasyonundan sorumlu bir faktör olabileceğini desteklemektedir. Ancak her iki çalışma grubunda serum vitamin D düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

6.SONUÇLAR

1. Sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyleri ile birlikte CRP, MPV, RDW, PLR, NLR, lökosit, lenfosit ve trombosit sayılarını değerlendiren ilk çalışmadır.
2. Vitamin D düzeyleri normal olan sağlıklı bireylerin RDW, MPV, NLR ve PLR gibi inflamatuvar markırların düzeyleri serum vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
3. Sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.351$, $p<0.001$), vitamin D eksikliği olan bireylerde ise vitamin D düzeyleri ile MPV arasında negatif bir korelasyon ($r=-0.196$, $p<0.05$) saptandı.
4. Serum vitamin D düzeyleri ile birlikte ucuz ve kolay çalışılabilen bu markırların ölçülmesinin faydalı olabileceğini düşünüyoruz.
5. Serum vitamin D ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisinin anlaşılması noktasında henüz bir fikir birliği bulunmadığından daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Department of Dermatology, The Saarland University Hospital, Homburg, Germany. *Horm Metab Res* 2007; 39(2):71-84.
2. Tokumaru H, Seino Y. Regulation of parathyroid hormone in molecular biological aspect. *Nippon Rinsho Review* 1995; 53: 421-427.
3. Hasosah MY, Shesha SJ, Sukkar GA, Bassuni WY. Rickets and dysmorphic findings in a child with abetalipoproteinemia. *Saudi Med J* 2010;31:1169-1171.
4. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1678-1688.
5. Yap KS, Northcott M, Hoi AB, Morand EF, Nikpour M. Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *LupusSci Med* 2015;2(1): e000064.doi: 10.1136/lupus-2014-000064. eCollection 2015.
6. Khaw KT, Luben R, Wareham N. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: a 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr* 2014;100(5):1361-1370.
7. Holick MF. Vitamin D: a D-lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66: 182-194.
8. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008;57:298-305.
9. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, Hui D, Palla SL, Gutierrez N, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist* 2011;16: 1637-1641.
10. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlov P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:166-171.

11. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-1470.
12. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 424-430.
13. Okyay GU, Inal S, Onec K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2013; 35: 29-36.
14. Trongtrakul K, Feemuchang C. Prevalence and association of vitamin D deficiency and mortality in patients with severe sepsis. *Int J Gen Med* 2017 Nov 8;10:415-421.
15. Tabatabaeizadeh SA, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, Abdizadeh MF, Ghayour-Mobarhan M. 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 Apr 20. doi: 10. 1002/jcb.26084.
16. Azizieh F, Alyahya O. K, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res* 2016;9:51-57.
17. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res* 2014;63(10):803-819.
18. Akbas E M, 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):721-727.
19. Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J editors. Çeviri editörü: Kadir Biberoglu Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (17.Edisyon). Istanbul: Nobel Matbaacılık 2013;2373-2377.
20. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. "Clinical Paediatric Endocrinology" (Ed. CGD Brook)'da. 3. Baskı, Blackwell Science Ltd, Oxford 1995;712-743.

21. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12:19-23.
22. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darknes. *Biochem J* 1923;17:294-297.
23. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922:77-81.
24. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Uber das krystallisierte vitamin D₂. *LJ Ann Chem* 1932; 492:226.
25. Bischoff HA, borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler, Stahelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skelethral muscle tissue. *Histochem J* 2001;33(1):19-24.
26. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;172:769-770.
27. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J Clin Nutr* 2004; 80:1689-1696.
28. Harris SS, Dawson-hughes B. Seosonal changes in plasma 25-hydroxy vitamin D concentration of young American black and white women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1232-1236.
29. Goswani R, Gupta N, Goswan D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and signficance of low 25-hydroxy vitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr* 2000;72:472-475.
30. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982; 1:74-76.
31. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, et al. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxy vitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J Clin Endokrinol Metab* 1981;53:139-142.
32. Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin D biosyntheiss in man. *Science* 1967;157:501-506.
33. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-148.
34. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.

35. Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.
36. Holick MF. Vitamin D deficiency medical progress. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
37. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and magnesium homeostasis. In: MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD, editors. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott 2005;847-875.
38. Mosekilde L: Vitamin D and the elderly (Review). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62: 265-281.
39. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89: 552-572.
40. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-1688.
41. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012;4 (3):208-230.
42. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-673.
43. Kumar R, Wiesner R, Scott M, Go VL. Physiology of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal human subjects. *Am J Physiol* 1982;243:370-374.
44. Ozkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;53: 99-119.
45. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-2072.
46. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-1696.
47. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
48. Schoor VM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):671-80.

49. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, et al. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013;16(7):1306-1313.
50. Ucar F, Yavuz TM, Özden SA, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-15.
51. Telo S, Kaman D, Akgöl G. Elazığ ilinde D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişimi. *Firat Med J* 2017;22(1):29-33.
52. Yener M. Kas iskelet sistem ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2007;14(4):7-11.
53. Inci I, Bozkaya G, CE P, Gedizlioğlu M. Erken evre parkinson hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2012;15(1):7-11.
54. Akpınar P, İcağasıoğlu A. D vitamininin yaşam kalitesi ile ilişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2012;2012;18:13-18.
55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-2012 Metabolik Kemik hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu ISBN:978-605-4011-14-8.
56. Yavuz D, Türkan M, Yavuz R, Altunoğlu A. D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı. *Ankara Med J* 2014; 14(4):162-171.
57. Bortman P, Folgueira MA, Katayama ML, Snitcovsky IM, Brentani MM. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on breast cells: a mini review. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(1):1-9.
58. Kurtulmuş N. 35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi Hipofiz Sempozyumu, Kemik dışında vitamin D, Mayıs 2013
59. Kıdır V. D vitamininin kardiyovasküler ve metabolik etkileri. *J Clin Exp Invest* 2013; 4(3):398-404.
60. Khan MA, Partin AW. Vitamin D for the management of prostate cancer. *Rev Urol* 2004;6(2):95-97.
61. Sahin M, Demirag NG. Osteoporoz: Tanı ve tedavide yenilikler. *TOTBİD Dergisi* 2004;3(1-2):1-10.

62. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995;333:234-240.
63. Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Degroot LJ, Jameson JL, Burger HG (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders 2001:1009-1028.
64. Karakoc D. Hamaloglu E. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. Ed: Sayek İ. *Temel Cerrahi*. 3. Baskı, Günes Kitabevi Ankara, 2004: p. 82-83.
65. Bilgituren N. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990;11:351-352.
66. Kanwal Kher, H. William Schnaper, Sudesh Paul Makker. *Clinical Pediatric Nephrology*, Second Edition informa UK 2007: 37-60
67. Unlu A. Kalsiyum metabolizması. *MEU Tıp Fak Derg* 2001;21(4):498-504.
68. Harvey RA, Champe PC. *Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews* Çev. Edt. Ulukaya E 5. Ünite Metabolizmasının düzenlenmesi, 28. Bölüm Vitaminler (Çev: Delen Akçay Y), 3.baskı, İstanbul: Nobel TıpYayınevi; 2007:384-387.
69. Andreoli E. Thomas, Bennett J.Claude. *Cecil Essential of Medicine*. Ed:Tuzcu ed. 1995;530-55.
70. Yurdakök M, Bilginturan N, Ozsoylu S, Yordan N,Coskun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990;11(4):345-386.
71. Kreitmair H, Moll T. Hyper vitaminose durch grasse Dosen vitamin D. *Munch Med Wochenschr* 1928;75:637-639.
72. Shetty KR, Ajlouni K, et al. Protracted vitamin D intoxication. *Arch Intern Med* 1975;135: 992.
73. Sukru H, Abdullah B, Ali Suha C, Behzat O. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-241.
74. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:169-173.
75. Ezgu FS, Buyan N, Gunduz M, et al. Vitamin D intoxication and hypercalcaemia in an infant treated with pamidronate infusions. *Eur J Pediatr* 2004;163:163-165.

76. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol* 1995;43:531-6.
77. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, et al. Effects of a 1 year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2012; 60:870-874.
78. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews* 2012;33(3):456-492.
79. Ünal T, Özkan B, Çayır A, et al. Serum 25(OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Med J* 2012;39: 531-535.
80. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179:1634-1647.
81. Bikle DD, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)₂D: interacting drivers of epidermal differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90:355-360.
82. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
83. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları): Sencer E.editör. Nobel Kitabevleri* 2000;1-38.
84. Grant WB. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. *Dermatoendocrinol* 2009;1(1):37-42.
85. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48: 319-327.
86. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:23-29.
87. Yim S, Dhawan P, Raganath C, et al. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)₂D. *J Cyst Fibros* 2007;6(6):403-410.
88. Norman AW, Frankel JB, Held AM, Grosky GM. Vitamin D deficiency inhibit pancreatic secresyon of insülin. *Science* 1980;209:823-825.

89. Merlio LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: result from Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50: 72-7.
90. Kara H, Dogru A, Degirmenci S, Bayır A, et al. Acil serviste akut pankreatit tanısı alan hastalarda nötrofil lenfosit oranının tanısai değeri *Cukurova Med J* 2016;41:(1) Doi: <http://dx.doi.org/10.17826/cutf.156295>
91. Taylor F, Heather F, Hargrove L. Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.04
92. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Felsenfeld A, Levine B, Metrotra R, Norris K. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-1165.
93. Ergin M, Koca C, Sen O, Baran P, Isıkoğlu S, Neseliođlu S, Erel O. Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bólümü. D vitaminin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi. 24. National Biochemistry Congress, Eylül 2012. s234
94. Boyraz I, Caglar H, Karakoyun A, Koc B, Ozkan H, Gündüz R. Evaluation of inflammation in pathogenesis of osteoporosis with neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios. *Turk J Osteoporos* 2015;21:159-160.
95. Akbal A, Gökmen F, Gencer M, Inceer BS, Kömürcü E. Mean platelet volume and platelet distribution width can be related to bone mineralization. *Osteoporos Int* 2014;25(9):2291-2295.
96. Ogüs E, Surer H, Kılinc AS, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, Karakas AB. Vitamin düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bólümü. *Ankara Med J* 2015;15(1):1-5.
97. Park YC, Kim J, Seo MS, Hong SW, Cho ES, Kim JK. Inverse relationship between vitamin D levels and platelet indices in Korean adults. *Hematology* 2017 DOI: 10.1080/10245332.2017.13183.
98. Cure MC, Cure E, Yuce S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H. Mean platelet volume and D vitamin level. *Ann Lab Med* 2014;34:98-103.

99. Oztürk G, Bulut E, Akyol S, Taslıpınar MY, Ginis Z, Ucar F, Erden G. Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin hemogram parametreleri üzerine etkisi. Dicle Tıp Dergisi 2014;41(2):332-336.
100. Demircan F, Gözel N, Kılınc F, Ulu R, Atmaca M. The Impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder. Neurol Ther 2016;5(1):27-33.

ÖZET

BARUT V. “Sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyi ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi” Y.Y.Ü.T.F. İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Van 2017

Amaç: Vitamin D düzeyleri ile inflamasyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Serum vitamin D düzeyleri ile nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu retrospektif çalışmada sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyleri ile NLR, PLR, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) gibi inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine halsizlik şikayetiyle başvuran kronik bir hastalığı olmayan ve serum vitamin D eksikliği tanısı konulan 120 kişi (**grup 1**) ve serum vitamin D düzeyleri normal olan sağlıklı 80 kişi (**grup 2**) dahil edildi. Her iki grubun serum 25 hidroksi vitamin D, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), albumin, alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), glukoz, C reaktif protein (CRP) düzeyleri, nötrofil, lenfosit, total lökosit sayısı, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit sayısı retrospektif olarak incelendi. NLR ve PLR hesaplandı.

Bulgular: Grup 1 bireylerin ortalama serum vitamin D düzeyleri 12.8 ± 6.5 ng/mL iken grup 2 bireylerin ortalama serum vitamin D düzeyleri 42.3 ± 13.6 ng/mL olarak saptandı. Her iki grubun ortalama serum vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Grup 1 bireylerin serum fosfor düzeyleri grup 2 bireyelerine göre anlamlı derecede daha düşük saptanırken ($p = 0.044$), PTH düzeyleri ise anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p = 0.044$). Grup 1 bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında negatif bir korelasyon ($r = -0.196$, $p < 0.05$), grup 2 bireylerde ise serum vitamin D düzeyleri ile MPV arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.351$, $p < 0.001$). Ancak serum vitamin D düzeyleri ile RDW, MPV, NLR ve PLR arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuçlar: Çalışmamız sağlıklı kişilerde serum vitamin D düzeyleri ile birlikte inflamatuvar belirteçlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Her iki çalışma grubunda serum

vitamin D düzeyleri ile MPV arasındaki anlamlı korelasyon saptanması trombositlerin kemik yapım ve formasyonundan sorumlu bir faktör olabileceğini desteklemektedir. Ancak, her iki çalışma grubunda serum vitamin D düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi, kırmızı küre dağılım genişliği



SUMMARY

BARUT V. “Relationship Between Vitamin D Level And Inflammatory Markers In Healthy Subjects ” Y.Y.U.M.F. Internal Diseases, Expertise Thesis, Van 2017

Objectives: The relationship between vitamin D levels and inflammation is known. There are a limited number of studies investigating the relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers such as neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR). In this retrospective study, we aimed to investigate the relationship between serum vitamin D levels and inflammatory markers such as NLR, PLR, mean platelet volume (MPV) and red cell distribution width (RDW) in healthy subjects.

Materials and Methods: One hundred and twenty subjects (**group 1**) who were diagnosed with serum vitamin D deficiency without a chronic disease who complained of weakness to the Department of Internal Medicine Polyclinic of the Faculty of Medicine of Yuzuncu Yil University and 80 healthy subjects with normal serum vitamin D levels (**group 2**) were included in the research. Serum 25 hydroxy vitamin D levels, neutrophil, lymphocyte, total leukocyte count, calcium, phosphorus, parathormone (PTH), albumin, alkaline phosphatase (ALP), creatinine, alanine aminotransferase, red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) and platelet count of two groups were retrospectively reviewed. NLR and PLR are calculated.

Results: The mean serum vitamin D levels of the group 1 subjects were 12.8 ± 6.5 ng/mL, while the mean serum vitamin D levels of the group 2 subjects were 42.3 ± 13.6 ng/mL. A statistically significant difference was found between mean serum vitamin D levels in both groups ($p < 0.001$). Serum phosphorus levels of group 1 subjects were significantly lower than group 2 subjects ($p = 0.044$), while PTH levels were significantly higher ($p = 0.044$). There was a negative correlation between serum vitamin D levels and MPV in group 1 subjects ($r = -0.196$, $p < 0.05$) and there was a positive correlation between serum vitamin D levels and MPV in group 2 subjects ($r = 0.351$, $p < 0.001$). However, there was no significant correlation between serum vitamin D levels and RDW, MPV, NLR and PLR ($p > 0.05$).

Conclusions: Our study was the first study to evaluate serum vitamin D levels and inflammatory markers in healthy subjects. Significant correlation between serum vitamin D levels and MPV in both study groups suggests that platelets may be a factor responsible for bone formation and morphogenesis. However, there were no correlations between serum vitamin D levels and other inflammatory markers in both study groups.

Keywords: Vitamin D, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width



ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı :Veysi BARUT
Doğum tarihi :01.02.1984
Yabancı dil bilgisi :İngilizce
Görev yeri :Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
E-posta adresi :drvbarut@gmail.com
Telefon :05383136496

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2011

Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz:

1-Kurtalan Devlet hastanesi/SİİRT

2-Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa, alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz:

Klinik Araştırmalar Derneği İy Klinik Uygulamalar Kursu

Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı :Veysi BARUT

Tarih (gün/ay/yıl olarak): 7/12/2017

İmza: