



T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİGARA KULLANIMININ SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE
İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

CELAL KURT

PROF. DR. SEMBOL YILDIRMAK
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

GİRESUN-2019

T.C.
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİGARA KULLANIMININ SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

CELAL KURT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

GİRESUN-2019

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürünün onayı.

24/06/2019

Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ

Giresun Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

Giresun Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

Danışman

Jüri Üyeleri ve Üniversiteleri

Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Birşen BİLGİCİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat USTA

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Celal KURT



*Eğitim hayatımın her döneminde ve yaşamım boyunca desteğini esirgemeyen
aileme ithaf ediyorum*

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında her türlü bilimsel desteği sağlayan değerli hocam ve danışmanım sayın Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK'a, bilgi birikimleri, istatistiksel değerlendirmeleri ve değerli görüşleriyle katkı sağlayan değerli hocam sayın Doç. Dr. Murat USTA'ya, gereç ve yöntem bölümündeki yardımlarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer EMECEN'e, katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Oğuz DİKBAŞ'a, yüksek lisans eğitimimde ders aldığım hocalarım sayın Prof. Dr. Ayşegül ÇEBİ'ye, sayın Yrd. Doç. Dr. Tuna SEMERCİ'ye, Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan ÖZDEMİR E.A.H. kan alma bölümü ve sekreterliği çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam sırasında maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen sevgili annem Zülfiye KURT'a, babam Muzaffer KURT'a, eşim İlkay GÜNEŞ KURT'a ve yüksek lisans eğitimim sırasında hayata gözlerini açan gülümseme kaynağım çocuklarım Muzaffer Musab KURT ve Celil Mert KURT'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
TEZ BİLDİRİMİ	ii
İTHAF.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
ÖZET	vx
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. ARAŞTIRMANIN GİRİŞİ	
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.2. SİGARA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	5
2.1.2.1.1. SİGARA VE AKCİĞER KANSERİ.....	8
2.1.2.1.2. SİGARAYA BAĞLI ORAL VE FARENGEAL KANSER	9
2.1.2.1.3. SİGARA VE LARİNKS KANSERİ	10
2.1.2.1.4. SİGARA VE ÖZOFAGUS KANSERİ	10
2.1.2.1.5. SİGARA VE KARACİĞER KANSERİ	10
2.1.2.1.6. SİGARA VE PANKREAS KANSERİ.....	11
2.1.2.1.7. SİGARA VE BÖBREK KANSERİ.....	12
2.1.2.1.8. SİGARAYA BAĞLI MESANE VE ÜRİNER YOL KANSERLERİ.....	13
2.1.2.1.9. SİGARA VE MİDE KANSERİ	13
2.1.2.1.10. SİGARA VE KOLON KANSERİ.....	14
2.1.2.1.11. SİGARA VE OVER KANSERİ.....	14

2.1.2.1.12. SİGARAYA BAĞLI SERVİKS KANSERİ	14
2.1.2.1.13. SİGARA VE PROSTAT KANSERİ	15
2.1.2.1.14. SİGARA VE MEME KANSERİ.....	15
2.1.2.2. ASTIM VE SİGARA.....	16
2.1.2.3. TÜBERKÜLOZ VE SİGARA	16
2.1.2.4. İNFERTİLİTE VE SİGARA.....	16
2.1.2.5. İSKEMİK İNME VE SİGARA	17
2.1.2.6. MULTİPLE SKLEROZ VE SİGARA	17
2.1.2.7. SİGARA VE OSTEOPOROZ.....	17
2.1.2.8. SİGARA VE ROMATOİD ARTRİT	18
2.1.2.9. ÜLSER VE SİGARA	18
2.1.2.10. CROHN HASTALIĞI VE SİGARA.....	19
2.1.2.11. KORONER KALP HASTALIĞI VE SİGARA.....	19
2.2. D VİTAMİNİ.....	20
2.2.1. D VİTAMİNİNİN BİYOKİMYASI.....	20
2.2.2. D VİTAMİNİNİN METABOLİZMASI VE FONKSİYONLARI.....	21
2.2.3. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI.....	23
2.2.4. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ	24
2.2.4.1. RAŞİTİZM	24
2.2.4.2. OSTEOMALAZİ.....	24
2.2.5. D VİTAMİNİ FAZLA ALIMI	25
2.2.6. D VİTAMİNİNİN İSKELET SİSTEMİ DIŞI ETKİLERİ	25
2.2.6.1. OTOİMMÜNİTE VE D VİTAMİNİ.....	25
2.2.6.2. ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ.....	26
2.2.6.3. KANSER VE D VİTAMİNİ	26
2.2.6.4. DERİ HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ.....	27

2.2.6.5. KAS HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ	27
2.2.6.6. KALP-DAMAR HASTALIKLARI VE D VİTAMİNİ	28
2.2.6.7. DİYABET VE D VİTAMİNİ	28
2.2.6.8. OBEZİTE VE D VİTAMİNİ	28
2.2.6.9. BEYİN VE D VİTAMİNİ	29
2.2.6.10. BÖBREKLER VE D VİTAMİNİ	29
2.2.6.11. GEBELİK VE D VİTAMİNİ	30
2.3. İNFLAMASYON	30
2.3.1. İNFLAMASYONUN PATOLOJİSİ	31
2.3.2. İNFLAMASYONUN KİMYASAL MEDYATÖRLERİ	32
2.3.3. C-REAKTİF PROTEİN	33
2.3.4. LÖKOSİT	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. HASTA POPÜLASYONU	38
3.2. SONUÇLARI LBYS'DEN ALINAN PARAMETRELERİN ÖLÇÜM CİHAZ VE PRENSİPLERİ	38
3.2.1. SERUMDA VİTAMİN D ÖLÇÜM YÖNTEMİNİN PRENSİBİ	39
3.2.2. SERUMDA CRP ÖLÇÜM YÖNTEMİNİN PRENSİBİ	39
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
EKLER	80
ÖZGEÇMİŞ	81

TABLolar DİZİNİ	S
Tablo 2.1. Patolojisinde sigara kullanımının rol oynadığı kanserler ve kronik Hastalıklar	6
Tablo 2.2. Patolojisinde pasif sigara maruziyetinin rol oynadığı hastalık ve durumlar	7
Tablo 2.3. Tütün kullanımı ile ilişkili diğer hastalıklar ve durumlar	7
Tablo 2.4. Günlük alınması gereken vitamin D dozajları	25
Tablo 2.5. İnflamasyondaki kimyasal medyatörler	32
Tablo 2.6. Lökositlerin sınıflandırması	36
Tablo 4.1. Sigara içen grupta tanımlayıcı veriler	40
Tablo 4.2. Sigara içen ve içmeyen grupların demografik ve laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları	40
Tablo 4.3. Sigara içen ve içmeyen kadınların demografik ve laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları	41
Tablo 4.4. Sigara içen ve içmeyen erkeklerin demografik ve laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları	42
Tablo 4.5. Sigara içen kadın ve erkeklerin demografik ve laboratuvar verileri ve karşılaştırılması	43
Tablo 4.6. Sigara içmeyen kadın ve erkeklerde demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. Toplam olguların erkek ve kadın cinsiyet gruplarında toplam gönüllü grubunda kategorize edilmiş 25(OH) vitamin D düzeylerinin	

yüzde dağılımları	44
Tablo 4.8. Sigara içen ve içmeyen olgularda kategorize edilmiş 25(OH) vitamin D düzeylerinin yüzde dağılımları	45
Tablo 4.9. Sigara içen ve içmeyen kadın/erkek/tüm gruplarda 25(OH) vitamin D düzeyleri ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ	S
Şekil 2.1 Vitamin D2 ve vitamin D3'ün biyokimyasal yapısı	21
Şekil 2.2 Vitamin D metabolizması	22
Şekil 2.3 İyileşmede görevli hücrelerin ortaya çıkış zamanları	31
Şekil 2.4 İnflamasyonda lökositlerin durumu	32
Şekil 2.5 CRP'nin moleküler yapısı ve morfolojisi	34
Şekil 2.6 C-reaktif proteinin sentezi	34
Şekil 4.1 Erkek/Kadın/Tüm gruplarda sigara içen ve içmeyenlerin 25(OH)D düzeyleri için Box-Plot çizimleri	48
Şekil 4.2 Sigara içmeyenler (A) ve içenlerde (B) açık havada ortalama kalma süreleriyle 25(OH)D düzeyleri arasındaki ilişkileri gösteren scatter-plot çizimleri	49

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihidroksivitamin D
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
24,25(OH) ₂ D	24,25-dihidroksivitamin D
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHA	Amerikan Kalp Birliği
ASYE	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları
BKİ	Beden Kitle İndeksi
Ca	Kalsiyum
cAMP	Döngüsel Adenozin Monofosfat
ccp	Döngüsel sitrülünleşmiş peptit antikor
CDC	Centers for Disease Control and Prevention(Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi)
CO	Karbon Monoksit
CRP	C-Reaktif Protein
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern Molecule (Hücre İçi Tehlike İle İlişkili Moleküler Patern)
DBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein
dL	Desilitre
DM1	Diabetes Mellitus Tip 1
DM2	Diabetes Mellitus Tip 2
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation(Avrupa Crohn ve Kolit

	Organizasyonu)
g	Gram
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
hs-CRP	Yüksek Duyarlıklılı C-Reaktif Protein
IARC	International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı)
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IFN	İnterferon
IU	İnternasyonel Ünite
iPTH	İntakt Paratiroid Hormon
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
kDa	Kilodalton
kg	Kilogram
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
KYTA	Küresel Yetişkin Tütün Araştırması
L	Litre
LBYS	Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LMICs	Low and Middle Income Countries (Düşük ve Orta Gelirli Ülkeler)
MAP	Mitojenle Aktifleşen Protein
MCP	Monosit Kemoatraktan Protein
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre

miRNA	Mikro RNA
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MPV	Mean Platelet Volume (Ortalama Trombosit Hacmi)
MS	Multipl Skleroz
m ²	Metrekare
ng	Nanogram
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
PLR	Trombosit-Lenfosit Oranı
PLT	Platelets (Trombosit)
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
PTH	Paratiroid Hormonu
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RHK	Renal Hücreli Karsinom
Th	T Yardımcı Hücreleri
THK	Transitionel Hücreli Karsinom
TNF	Tümör Nekroz Faktör
VD	Vitamin D
VD ₂	Vitamin D ₂
VD ₃	Vitamin D ₃
VDR	Vitamin D Reseptörü

VLDL	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
UV	Ultraviyole
UVB	Ultraviyole B
WBC	White Blood Cell (Beyaz Kan Hücresi)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

SİGARA KULLANIMININ SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Amaç: Çeşitli inflamatuvar hastalıkların ve düşük dereceli inflamasyonla alakalı durumların patofizyolojisinde D vitamini eksikliğine vurgu yapılmaktadır. Bu çalışmada sigara kullanımının serum D vitamini ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Sağlık Bakanlığı Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin kan alma birimine başvuran ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nde serum 25(OH)D vitamini, C-reaktif protein ve tam kan sayımı istemi yapılmış kişilerin onamları alınarak sigara kullanımına ilişkin anket yapıldı. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, D vitamini takviyesi almayan, hamile olmayan ve 18 yaş ve üzeri 110 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma bir aylık periyotta (09.08.2017-08.09.2017) tamamlandı. Sigara içen ve içmeyen grupların 25(OH)D vitamini ve C-Reaktif protein düzeyleri ile lökosit ve alt gruplarına ait değerler karşılaştırıldı.

Bulgular: Sigara içen grupta lökosit ($p=0,001$) ve nötrofil ($p=0,001$) sayıları içmeyen gruptan anlamlı yüksek; kadınlarda ($N=76$) nötrofil sayıları ve yüzdesi sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı yüksek ($p=0,011$; $p=0,005$); lenfosit yüzdesi sigara içen grupta anlamlı düşük bulundu ($p=0,031$). Erkeklerde ($N=34$); lökosit ($p=0,013$), nötrofil ($p=0,031$) ve lenfosit ($p=0,022$) sayıları sigara içen grupta içmeyen gruba göre anlamlı yüksek idi. Sigara içmeyen erkeklerin ($N=16$) 25(OH)D düzeyleri içmeyen kadınlara ($N=54$) göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,003$).

Nötrofil yüzdesi, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre anlamlı yüksek iken (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,011$; $p=0,005$); lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre anlamlı düşük ($p=0,030$; $p=0,028$); sigara içmeyen erkeklerin yaş ortalamaları sigara içmeyen kadınlara göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$).

Sigara içmeyen grupta 25(OH)D vitamini düzeyleri ile açık havada kalma süreleri arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede ($rs=0,249$; $p=0,038$); sigara içen erkekler grubunda 25(OH)D düzeyleri ile lökosit sayıları arasında negatif yönde orta derecede ($rs=-0,564$; $p=0,015$); sigara içen tüm grupta 25(OH)D vitamini düzeyleri ile lenfosit yüzde değerleri arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede korelasyon ($rs = 0,322$; $p=0,043$) saptandı.

Sonuç: Kronik sigara kullanımı kanda lökosit ve onun alt grubu olan nötrofil sayısını artırmaktadır. Bu artışın nedeninin sigara dumanının içerdiği immünomodülatör kimyasal ve gazların inflamatuvar reaksiyona yol açması ve sonuçta ortaya çıkan hücrel savunma mekanizması olduğu düşüncesindeyiz. Sigara kullanmayan grupta açık havada kalma süresi ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu halde sigara içen grupta bulunmaması, sigara kullanımının kutanöz vitamin D sentezini olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara kullanımı, D vitamini, C-reaktif protein, lökosit, inflamasyon

ABSTRACT

EFFECT OF SMOKING ON SERUM VITAMIN D LEVELS AND INFLAMMATORY MARKERS

Aim: Vitamin D deficiency is emphasized in the pathophysiology of various inflammatory diseases and low-grade inflammation. The aim of this study was to investigate the effect of smoking on serum vitamin D and inflammation markers.

Material and Method: The study was done in Ministry of Health, Giresun University Prof. Dr. A. Ilhan Ozdemir Education and Research Hospital. A questionnaire about smoking was obtained by consent of the individuals who applied to the blood collection unit and who were asked for serum 25(OH)D, C-reactive protein and complete blood count in the Hospital Information Management System. 110 volunteers who did not have any systemic diseases, did not take vitamin D supplements, were not pregnant and were aged 18 and over were included in the study. The study was completed in one month period (09.08.2017-08.09.2017). The 25(OH)D and C-reactive protein levels of the smokers and non-smokers were compared with the values of leukocytes and subgroups.

Results: In the smoker group, leukocyte ($p=0.001$) and neutrophil ($p=0.001$) numbers were significantly higher than nonsmokers; the number and percentage of neutrophils in women ($N=76$) were significantly higher in the smoker group than the nonsmoker group ($p=0.011$; $p=0.005$); the percentage of lymphocytes was significantly lower in the smoker group ($p=0.031$). In males ($N=34$); the number of leukocytes ($p=0.013$), neutrophils ($p=0.031$) and lymphocytes ($p=0.022$) were significantly higher in the smoker group than the non-smoker group.

The percentage of neutrophils, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were significantly higher in smoker women compared to smoker men ($p=0.004$; $p=0.011$; $p=0.005$, respectively); the number of lymphocytes and percentage of lymphocytes were significantly lower in smoker women compared to smoker men ($p=0.030$; $p=0.028$); the mean age of non-smoker men was significantly higher than non-smoker women ($p=0.001$).

In the non-smokers group, there was a positive, weak-moderate correlation between 25(OH) vitamin D levels and the duration of outdoors ($r_s=0,249$; $p=0,038$); there was a negative-moderate correlation between 25(OH)D levels and leukocyte counts ($r_s=-0.564$; $p=0.015$) in the smoking men group; whole group of smokers, 25(OH) vitamin D levels and lymphocyte percent values were positively correlated with a weak-to-moderate correlation ($r_s=0.332$; $p=0.043$).

Conclusion: Chronic smoking increases the number of leukocytes and neutrophils in the blood. We think the reason of increase is that the immunomodulatory chemicals and gases contained in cigarette smoke cause an inflammatory reaction and the resulting cellular defense mechanism. Although there was a significant positive correlation between the duration of outdoors and vitamin D levels in the non-smoker group, it was not found in the smoker group. Smoking has been shown to adversely affect cutaneous vitamin D synthesis.

Key words: Smoking, vitamin D, C-reactive protein, leukocyte, inflammation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Araştırmanın Girişi

Dünyada yaklaşık 1,2 milyar insan sigara kullanmakta, her yıl 6 milyon kişi sigara içtiği için, 600 000 kişi ise sigara dumanına maruz kaldığından hayatını kaybetmektedir (WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2011; WHO Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2010). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) sonuçlarına göre; 15 yaşından büyük bireylerin yaklaşık olarak %27'si sigara içmektedir. Bu oran kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla %13 ve %41'dir (KYTA Türkiye, 2012). Sigara bağımlılığının, ilaca karşı direnç, iyileşme zorluğu, erken yaşlanma, diş kaybı, kangren, kısırlık, menopoz, amfizem, birçok kanser türleri, kulak enfeksiyonları, diyabet gibi birçok önemli patolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bu kadar fazla patolojik durumla ilişkilendirilen sigara; gerek biyolojik gerekse psikolojik sebeplerden ötürü tedavi edilmesi hayli zor bir bağımlılıktır (Yüksel ve ark., 2014; Feldman ve ark., 2014).

D vitamini (VD), yağda eriyen, vücutta sentezlenebilen ve hormon olarak birçok yaşamsal olayda önemli görevleri olan bir vitamindir. Çoğu inflamatuvar hücreler dahil hemen hemen tüm dokularda Vitamin D reseptörü (VDR) bulunmakta, özellikle dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositlerde yüksek VDR varlığı, VD'nin inflamatuvar ve immün yanıtlarda bir rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (Veldman ve ark., 2000). VD'nin, steroid hormon olarak genellikle iskelet sistemi ve endokrin sistem ile ilgili mekanizmaları araştırılırken son dönemde multiple skleroz (MS), depresyon, şizofreni gibi hastalıklardan kanser çeşitlerine kadar pek çok hastalıkla ilişkili çalışmaları yapılmıştır. (Cannel ve ark., 2014; Guillot ve ark., 2010). Aktif formu olan 1,25(OH) VD'nin pek çok otoimmün hastalığın gelişimine engel olduğu bildirilmiştir (Cantorna ve ark., 2004). Son zamanlarda elde edilen bu bilgiler araştırmacıları, VD'nin bağışıklık düzenlenmesi ve inflamasyon üzerine olan etkilerinin araştırılmasına yoğunlaştırmıştır (Cannel ve ark., 2014; Guillot ve ark., 2010). Crohn hastalığı ve romatoid artrit dahil çeşitli inflamatuvar hastalıkların; tip 2 diyabet (DM2), obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık gibi düşük dereceli inflamasyonla alakalı durumların patofizyolojisinde VD eksikliğine vurgu yapılmaktadır (Zittermann, 2003). Cilt kanseri riskini azaltmak için korunaklı giyinme, yerleşik kapalı yaşam biçimleri, güneş kremi kullanımı gibi durumlar sonucunda VD eksikliği dünya

genelinde etkin şekilde görülmekte ve bu durum da VD ve inflamasyon arasındaki etkileşimin klinik sonuçlarına sebebiyet vermektedir (Holick, 2009).

İnflamasyon, organizmanın kendi içerisinde oluşan veya dışarıdan kaynaklanan uyarılara karşı oluşturduğu, homeostasis için gerekli bir tepkidir. İnflamasyonun harekete geçirilmesi ister infeksiyöz (bakteri, mantar, parazit virus gibi) olsun ister olmasın (yanık, yabancı cisim, travma, pankreatit, iskemi, gibi) pek çok değişik mekanizmadan kaynaklansa da, uyarılara karşı verilen yanıt hep aynıdır. Bu uyarıların harekete geçirilmesiyle oluşan inflamasyon, organizmanın kontrolünde pek çok tepkimeye sebep olur. Bu yolla uyarının zarar verdiği dokuda da bölgesel olarak iyileşme başlatılır (Collins, 1988; Majno, 1975). Tütün dumanının da, immün ve inflamatuvar hücrelerin akut olarak çoğalması ve salınmasını hızlandırabilen güçlü bir pro-inflamatuvar uyarı olduğu bildirilmiştir (Kastelein ve ark., 2017).

Mousa ve ark. (2016)'larının yaptığı bir metaanaliz çalışmasında; inflamatuvar proseslerin infeksiyöz ajanlara ve hasara karşı insan konak savunması için çok önemli olmasına rağmen uzamış sistemik inflamasyonun birçok kronik hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiş ancak, vitamin D gibi doğal olarak oluşan besin maddelerinin bu inflamatuvar durumları ve koşulları iyileştirmesi konusundaki potansiyelleri hakkında sınırlı bilgiler olduğu ifade edilmiştir. Azizieh ve ark. (2016)'ları sağlıklı yetişkin kadınlarda yaptıkları çalışmada; serum VD seviyeleri ile inflamatuvar belirteçler arasında doğrudan anlamlı bir korrelasyon olmadığını ancak yetersiz VD düzeyi ve yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri olan kişilerin, düşük CRP seviyesi olan ve yetersiz veya yeterli VD seviyeleri olan kişilere kıyasla önemli oranda yüksek pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α ve IL-8) seviyelerine sahip olduklarını ve inflamatuvar durumlarda sitokinleri bir anti-inflamatuvar role doğru dengelemede VD'nin olası bir rolü olabileceğini rapor etmişlerdir (16). Öte yandan Afzal ve ark. (2013)'lerinin yaptığı 28 yıl süren prospektif popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında; düşük plazma 25(OH) VD düzeylerinin, tütünle ilişkili kanser riskinin artmasıyla ilişkili bulunduğu, ancak diğer tip kanserlerin riskleri ile ilişkili bulunmadığı rapor edilmiştir. Brot ve ark. (1999)'ları ise postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları çalışmada; sigara içenlerin serum 25(OH) VD düzeylerinin içmeyen kadınlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunduğunu ve sigaranın VD ve kalsiyum metabolizması üzerinde, diğer karıştırıcı yaşam tarzı faktörleri ile açıklanması mümkün olmayan bir etkiye sahip

olduğunu bildirmişlerdir. VD ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiye dönük yapılan araştırmalar da, biyolojik, sosyolojik ve psikolojik nedenlerle tedavisi son derece zor olan tütün bağımlılarında VD ve inflamasyon ilişkisine olan ilgiyi artırmıştır (Yüksel ve ark., 2014; Kastelein ve ark., 2017). Ancak literatürde ve özellikle ülkemizde sigara kullanımının serum VD düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı sınırlı ve sonuçları çelişkili olup halen patofizyolojik mekanizmaların da aydınlatılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (Afzal ve ark., 2013; Shinkov ve ark., 2014).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada aynı gün serum 25(OH) vitamin D, CRP ve tam kan sayımı istemi yapılmış erişkin olgularda sigara kullanma öyküsü sorgulanarak, en az 1 yıldır (kronik olarak) sigara kullanan ve hiç kullanmayan bireylerde serum 25(OH) vitamin D ve inflamasyon belirteçlerinden C-reaktif protein düzeyleri ile tam kan sayımı parametrelerinden lökosit ve alt grupları, trombositler, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranının (PLR) karşılaştırılması ve sigara kullanımının bu parametrelerin düzeylerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİGARA/TÜTÜN KULLANIMI VE ETKİLERİ

2.1.1. Dünyada ve Türkiye’de Sigara Kullanımı

Dünya her alanda sürekli gelişip değişmekte, bununla beraber bağımlılıklara ve kötü alışkanlıklara karşı yürütülen çalışmalar ve kampanyalar her geçen gün artmaktadır. Sigara bağımlılığı ve kullanımı dünya çapında bu alışkanlıkların en yaygınlarından biridir. Dünyada yaklaşık olarak 1,2 milyar kişi sigara içmektedir. Dünyada her yıl yaklaşık olarak 6 000 000 kişi sigara kullandığı için hayatını kaybetmekte ve bunun yaklaşık 600 000 kadarı sadece pasif içici olduğu için ölmektedir (WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2011).

2012’de dünya çapında 1,2 milyon sigara içicisi bulunmakta iken sigara kullanan her 10 kişiden 8’i de günlük içici olarak kayıtlara geçmiştir. Dünya genelinde sigara kullanım oranının %22 olup en yüksek bölgesel ortalamasının %30 ile Avrupa’da, en düşük oranın da %12 ile Afrika’da olduğu; yüksek gelirli ülkelerdeki oranın %25, orta gelirli ülkelerde %22, düşük gelir grubunun oranın ise %18 olduğu bildirilmiştir. Sigara içme oranının erkeklerde kadınların beş katı olduğu rapor edilmiş olup erkeklerde %37, kadınlarda %7 olarak saptanmıştır. Mamul sigara %90’dan fazla kullanımla en yaygın kullanılan tütün ürünüdür (WHO, 2014).

2013’te dünya çapında yetişkinlerin %21’i sigara içicisiydi. Kullananların 950 milyonu erkek, 177 milyon kadardı. 2007-2013 yılları arasında küresel nüfus artmış olmasına rağmen, sigara içme sıklığı 2007’deki %23 seviyesinden düşüğe geçmiştir ve sigara içen kişi sayısı artmamıştır. Sigara kullanımı en fazla yüksek gelirli ülkelerde gözlemlenmiştir. Geliri yüksek ülkelerde %25, orta gelirlilerde %21, geliri düşük ülkelerde ise %16 olarak kaydedilmiştir (WHO, 2015).

2014’te dünya genelinde adet bazında 5,8 trilyon sigara tüketilmiştir ve halen sigara tüketimi artıştadır. Çin, Rusya ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) dünyanın en fazla sigara tüketen ilk 3 ülkesidir. Türkiye bu sıralamada 8. sıradadır. Çin, Doğu ve Güney Avrupa kişi başına günlük sigara tüketiminde de ilk sıralarda yer almaktadır. En önemli düşüşler İngiltere, Brezilya, Avustralya ve sigara karşıtı kampanyaların yoğunluğunu artıran diğer ülkelerde meydana gelmiştir. Bütün bunlara rağmen Çin’deki tüketim artışı devam etmektedir (Eriksen ve ark., 2013).

ABD’de 2016 yılında yetişkinlerin %15,5’i (37,8 milyon) sigara içmektedir. Genel olarak, sigara içme prevalansı 2015’ten (%15,1) 2016’ya kadar önemli bir değişim göstermedi (%15,5). Halihazırda sigara içme prevalansı erkeklerde (%17,5) kadınlardan (%13,5) daha fazladır. ABD’de 2005-2016 yılları arasında yetişkinler arasında sigara içme oranı %20,9’dan %15,5’e düşmüştür (Jamal ve ar., 2017).

1988’de yapılan KYTA’na bakıldığında Türkiye’de erkeklerde ve kadınlarda sigara içme oranı sırasıyla %63 ve %24’tür. 2008’de yapılan KYTA araştırmasında ise Türkiye’de sigara içme oranı %31,2 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre bakılacak olursa erkek ve kadınlarda sırasıyla %47,9 ve %15,2 olarak tespit edilmiştir. 2012 KYTA araştırmasında ise oran erkek ve kadınlarda sırasıyla %41,4 ve %13,1’dir. Kişi sayısına bakıldığında erkek ve kadınlarda sırasıyla 11,1 ve 3,6 milyondur (KYTA, 2008; 2012).

Türkiye’de eğitim seviyesine göre incelendiğinde; günde ortalama içilen sigara adedi ile eğitim seviyesi arasında ters bir ilişki vardır. Günde ortalama içilen sigara adedi arttıkça eğitim seviyesi azalmaktadır. Günde ortalama içilen sigara adedi üniversite mezunlarında 17,1 olup ilkökul mezunlarında 20,6’dır (KYTA, 2012).

2.1.2. SİGARA İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Sigara içmek; dünyada en sık görülen ölüm nedenlerinin %75’i için risk oluşturmaktadır. Tütün kullanımının neden olduğu pek çok ölümcül hastalık içinde başlıcaları; iskemik kalp hastalıkları, akciğer kanseri, serebrovasküler olaylar ve kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin çoğu sigara kullanımı ile ilişkilidir. Tütün kullanımı bu hastalıkların sadece oluşmasına değil aynı zamanda ilerlemesine de neden olur. Tütün kullanan ve kullanmayan hastalar arasında yaşam beklentisi bakımından önemli farklar bulunur. Günde 10 ya da daha az adet sigara içen birinin yaşam beklentisi 5 yıl azalır. Tütün kullanımının güvenli bir doz aralığı yoktur (WHO, 2008).

Sigara bağımlılığının, içiminin rol oynadığı kanıtlanmış olan kanserler, kronik hastalıklar ve durumlar Tablo 2.1’de belirtilmiştir (ASH Smoking Statistics, 2017).

Tablo 2.1 Patolojisinde sigara kullanımının rol oynadığı kanserler ve kronik hastalıklar

Kanserler	Kronik Hastalıklar
❖ Larinks	❖ KOAH/Astım
❖ Orofarinks	❖ Tüberküloz
❖ Özofagus	❖ İnme (Felç)
❖ Akciğer	❖ Koroner Kalp Hastalığı
❖ Akut Miyeloid Lösemi	❖ Arteriosklerotik Periferik Damar hastalığı
❖ Mide	❖ Osteoporoz
❖ Karaciğer	❖ Romatoid artrit
❖ Pankreas	❖ Reprodüktif olumsuz etkiler
❖ Böbrek ve Üreter	❖ Körlük
❖ Kolon	❖ Katarakt
❖ Serviks	❖ Yaşa bağlı makula dejenerasyonu
❖ Mesane	❖ Aort Anevrizması
❖ Kolorektal	❖ Diyabet
	❖ Dış gebelik
	❖ Periodontit

Sigara içen bir kişinin dumanı ciğerlerine çektikten sonra dışarı verdiği hava içerisinde de çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Bunun yanı sıra sigara yanarken çıkan dumanın içerisinde de çeşitli maddeler bulunur. Sigara dumanı iç ortam hava kalitesini bozan başlıca bir faktördür. Çevrede bulunan kişiler nefes aldıklarında bu maddeleri vücutlarına soluyarak almış olurlar. Bu şekilde sigara dumanından pasif olarak etkilenen bireylerde gözlerde ve mukozalarda irritasyon, boğazda yanma, baş ağrısı, öksürük, astım ataklarının başlaması gibi akut belirtilerin yanı sıra, solunum fonksiyonlarının bozulması, koroner kan akımının azalması ve vücudun pek çok organında uzun süreli etkilenmenin sonucunda önemli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır (Bilir ve Aslan, 2006).

Çocuklarda ve yetişkinlerde pasif sigara maruziyetinin rol oynadığı kanıtlanmış olan hastalıklar ya da durumlar Tablo 2.2’de belirtilmiştir (ASH Smoking Statistics, 2017).

Tablo 2.2 Patolojisinde pasif sigara maruziyetinin rol oynadığı hastalık ve durumlar

Çocuklar	Yetişkinler
❖ Orta kulak iltihabı	❖ İnme (Felç)
❖ Solunumsal semptomlar	❖ Nazal irritasyon
❖ Alt solunum yolu hastalıkları	❖ Akciğer kanseri
❖ Bozulmuş akciğer fonksiyonu	❖ Koroner kalp hastalıkları
❖ Ani bebek ölümü sendromu	❖ Gebelikte: Düşük doğum ağırlığı

Sigara; ölümcül olmayan, yaşam kalitesini düşüren ve bazıları uzun süreli olan pek çok hastalık ya da durumla ilişkilidir (Tablo 2.3) (ASH Smoking Statistics, 2017).

Tablo 2.3 Tütün kullanımı ile ilişkili diğer hastalıklar ve durumlar

❖ Kalp Damar Sistemi	Angina, Periferik Vasküler Hastalık, Buerger Hastalığı
❖ Solunum Sistemi	Astım, Kronik Rinit, İnfluenza, Tüberküloz, Soğuk Algınlığı
❖ Sindirim Sistemi	Kolon Polipleri, Crohn Hastalığı, Mide ve Duodenum Ülseri
❖ Ağız	Gingivitis, Periodontitis, Diş Kaybı, Diş Rengi Değişimi
❖ Kas İskelet Sistemi	Osteoporoz, Romatoid Artrit, Boyun ve Bel Ağrıları
❖ Gözler	Katarakt, Maküler Dejenerasyon, Nistagmus, Optik Nöropati, Oküler Histoplazmosis, Diyabetik Retinopati, Optik Nörit
❖ Deri	Psöriazis, Cilt Kırışıklıkları
❖ Üreme Sistemi	Kadın İnfertilitesi, Erken Menapoz, Erkek İnfertilitesi
❖ Diğer	Depresyon, Diabetes Mellitus, İşitme Kaybı, Multiple Skleroz

Dünyada, beş kanser ölümünden biri (%22) tütünden kaynaklanmaktadır. Salgının daha erken bir aşamasında yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha düşük olsa da, yıllar içinde Düşük ve Orta Gelirli Ülkelerde (LMICs) tütün salgını büyümüştür. LMIC'ler şu anda tüm vakaların yaklaşık %57'sini ve dünya genelinde kanser ölümlerinin %65'ini oluşturmaktadır. Tütün salgınının olgunlaşmasıyla birlikte, ekonomik açıdan daha az gelişmiş ülkelerde gelecekte tütünle ilişkili kanser yükünün tütünle ilgili kanser vakalarında %70 artışa neden olması beklenmektedir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Ekim 2009'da, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) himayesinde 10 ülkeden bilim adamları, tütün dahil birçok bileşiğin kanserojenliğini yeniden değerlendirmek üzere bir araya geldiler. Lancet Oncology tarafından yayımlanan daha yeni çalışmalar ve IARC incelemesi, sigara içilmesinin en az 16 kanser çeşidine neden olduğunu teyit edecek yeterli kanıt olduğuna karar vermiştir. Bunlar; paranazal sinüsler ve burun boşluğu (burun), ağız boşluğu (ağız, dudaklar ve dil dahil), gırtlak (ses kutusu), farinks (boğaz), özofagus (gullet), akciğer, karaciğer, pankreas, böbrek, mide, miyeloid lösemi (bir tür kemik iliği kanseri), kolorekum (bağırsak), mesane, üreter, yumurtalık ve servikstir. IARC 2009 incelemesinden sonra üreter kanseri bu listeye eklendi (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.1. Sigara ve Akciğer Kanseri

Önlenebilen kanser nedenleri arasında en önemlisi tütündür. Akciğer kanseri vakalarının neredeyse tamamının (%94) sorumlusu tütün olarak bildirilmiştir. Ayrıca tüm kanserlerin %30 oranında nedeni tütündür. Sigara kullananların akciğer kanserine yakalanma riski kullanmayanlara göre 20 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Hacıevliyagil, 2010).

2012'de dünya çapında 1,83 milyon yeni akciğer kanseri vakası görülürken bu sayı toplam yeni kanser teşhisinin %13'ünü oluşturur ve tahmini 1,59 milyon ölüm demektir. İngiltere'de akciğer kanseri en çok görülen üçüncü kanser türüdür. 2014 yılında 46 400 kişiye akciğer kanseri teşhisi konuldu (her gün yaklaşık 130 hastaya tanı kondu) ve aynı yıl bu hastalıktan 35 895 kişi öldü (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Akciğer kanseri görülme riski sigara kullanımının bırakılması ile giderek azalmaktadır. Bu azalma sigara bırakıldıktan sonraki ilk yıllarda daha yüksektir ve

yaklaşık olarak 15 yıl geçtiğinde akciğeri kanser gelişme riski sigara kullanmayan kişilerle aynı seviyelere iner. Sigara bırakıldıktan sonra kullanmadan geçen süre ne kadar uzun olursa kanser riski de o derece düşük seviyede seyreder. Akciğer kanserine yakalanma riski yalnızca aktif olarak içenlerde değil dumandan etkilenen kişiler için de söz konusudur. Bununla birlikte etkilenen kişilerin maruz kaldığı risk, sigara kullananlara göre daha düşüktür. Sigara kullanmayanlarla kıyaslandığında sigaraya maruz kalan pasif içicilerin akciğer kanseri riski 2-5 kat arasında artmış olmaktadır (Bilir, 2008).

Sigara dumanında 4 000 civarı madde bulunur ve bunlardan bazıları kanser nedenidir. Sigara kullanmakla gelişen akciğer kanserinin nedeni sigara dumanındaki katrandır (Bilir, 2008).

2.1.2.1.2. Sigaraya Bağlı Oral ve Farengeal Kanser

Baş ve boyun kanser bölgesi içerisinde larinksten sonra kanser gelişiminde 2. sıradadır. Alkol ve sigara her ikisi de bu bölgede kanser gelişmesinden sorumludur (Pelucchi ve ark., 2008). Tütünün kanser gelişimindeki etkisinin sonuçları ilk defa oral kavite tümörlü hastalarda raporlanmıştır (Karlıkaya, 2004).

Ağız boşluğundaki malign tümörlerin % 95'i oral skuamöz hücreli karsinomdur. Sigara, pipo ve puro kullanımı, ağız boşluğu ile ilişkili kanserler için başlıca risk faktörleridir. İçilen sigara sayısına bağlı olarak bu kanserlerle ilgili risk artar. Pipo ya da puro içen insanlar sigara içenlerinkine benzer bir riske maruz kalmaktadır. Esrar, alkol ve tütün kullanımını birleştirenler, tek tek bu maddelerin her birini kullananlara kıyasla çok daha yüksek ağız kanseri riski taşırlar. İngiltere'de sigara içimi ağız boşluğundaki kanserlerin (dudak, dil ve ağız dahil) ve farinks (boğaz) kanserinin % 65'inin nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Tüm ağız boşluğu ve farinks kanserlerinin %91'i önlenilirdir. 2014 yılında İngiltere'de toplam 7 688 yeni ağız boşluğu ve farinks kanseri vakası kaydedildi. Oral boşluk ve farinks kanseri insidans oranları, 1990'ların ortalarından beri İngiltere'de erkek ve kadınlarda %68 artmış ve ağız boşluğu ve farinks kanseri insidans oranlarının 2014'ten 2035'e kadar %33'lük bir artışla devam etmesi beklenmektedir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.3. Sigara ve Larinks Kanseri

Larinks, baş ve boyun civarında kanserin en sık görüldüğü organdır. Erkekler arasında ülkemizde en fazla yakalanan kanserler içerisinde (Hamzany, 2008). Larinkste bulunan supraglotik bölgenin sigara ve alkol tarafından direkt etkilendiği ve bu bölgede supraglotik kanser olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Oluşan kanser ses kısıklığına neden olur ve uzun süreli ses kısıklarında larinks muayenesi yapılması gerekmektedir (Pelucchi ve ark., 2008; Bosetti ve ark., 2008; Kleist ve ark., 2004).

Sigara, pipo ve puro içilmesi, gırtlak ile ilişkili kanserler için başlıca risk faktörleridir. Genel olarak, sigara içen insanların larinks kanseri riski, hiç sigara içmeyenlere göre 8,3 kat fazla ve sigara içme İngiltere'de larinks kanseri vakalarının yaklaşık %79'u ile bağlantılıdır (ASH Smoking and Cancer, 2017). Ayrıca sigara ne kadar çok ve ne kadar uzun süre içilirse, laringeal kanser riski o kadar yüksektir.

2.1.2.1.4. Sigara ve Özofagus Kanseri

Tütün içmek, özofagus kanserinin bir nedenidir. Bağımsız ve birlikte hareket eden tütün ve alkol, Batı ülkelerinde yemek borusunda skuamöz hücreli karsinomunun başlıca risk faktörleridir. Risk, sigara içilen sigara sayısı ve sigara içilme süresiyle artar ve sigarayı bıraktıktan sonra yıllarca yükselmiş olarak kalır. İngiltere Kanser Araştırması'na göre; sigara, İngiltere'de özofageal kanser vakalarının yaklaşık %66'sıyla bağlantılıdır. Özofagus kanseri için kötü bir prognoz vardır: Hastaların sadece %15'inin hastalığından sonra 5 yıl veya daha fazla hayatta kalması bekleniyor (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.5. Sigara ve Karaciğer Kanseri

Tütün kullanımı birçok yönden karaciğere zarar verebilmektedir. Tütün kullananlar, karaciğer hücrelerine toksik olan kimyasal bileşikleri vücuduna almış olurlar. Bu kimyasallar lipid peroksidasyonu yoluyla oksidatif stres oluşmasına sebep olur. Sonunda da stellat hücre aktivasyonu ve fibrozis gelişmiş olur. Bunların yanında sigara içildiğinde karaciğerdeki hücrelere zarar veren proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α) üretilmiş olur. Çok fazla miktarda tütün içen kişilerde karboksihemoglobin yükselmesine bağlı olarak doku hipoksisi meydana gelir. Bu durumun bir glikoprotein hormonu olan eritropoetin oluşumunu artırmasıyla sekonder

polisitemi gelişir. Böylelikle yaşlı eritrositler tarafından açığa çıkarılan demirin artmasıyla bağırsaktan demir emilimi artmış olur. Bu durum demir yükünün vücutta artmasıyla sonuçlanır. Vücudun artan demiri zaman içinde karaciğerde biriktirmesiyle oksidatif stres gelişir ve karaciğerdeki hücrelerin zarar görmesiyle sonuçlanır (El-Zayadi, 2006).

Birçok çalışmada, diğer organların kanserinde olduğu gibi, sigara içilme süresi veya günlük olarak sigara içilen sigara sayısı ile birlikte risk artar. Akciğer kanserine benzer olarak, herhangi bir belirti görüldüğünde, karaciğer kanseri, tedavi için sınırlı seçenekler bırakarak, genellikle gelişmiş bir aşamadır. İngiltere'de karaciğer kanserlerinin neredeyse dörtte biri (%23) sigara içimi ile bağlantılı olarak görülürken erkeklerde (%27) kadınlara göre daha yüksektir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Hepatit B veya C enfeksiyonu olanların, hepatoselüler karaciğer kanseri riski yaklaşık 20 kat yüksektir ve sigara içtikleri takdirde daha da artar; sigara içen ve hepatit virüslerine yakalanmış insanlar için 20 kattan fazla risk artışı görülür (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.6. Sigara ve Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri ile sigara kullanımı birbiri ile oldukça bağlantılı durumlardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; sigara içenlerin pankreas kanserine yakalanma riskleri sigara içmeyenlere göre 1,5 kat fazladır. Birçok kanser tipinde olduğu gibi pankreas kanserinde de içilen sigara sayısı ve yılı arttıkça kanser riski de aynı oranda artmaktadır. Gelişen pankreatik kanserlerin yaklaşık %30'luk kısmının sigara ve tütün kaynaklı olduğu bildirilmiştir (Wang ve Wang, 2005). Japonya'da Lin ve ark. (2002)'lerinin yaptığı kohort çalışmada sigara içenlerde pankreas kanseri için rölatif risk erkek ve kadınlarda sırasıyla 1,6 ve 1,7 olarak raporlanmıştır. Bir başka çalışmada Bonelli ve ark. (2004)'ları sigara kullanımı bırakıldıktan 2 yıl sonra pankreas kanseri gelişmesi riskinin yaklaşık %48 azaldığı bildirilmiştir. Bırakıldıktan 10-15 yıl sonrasında da sigara içmeyenlerle aynı seviyeye düştüğü gözlemlenmiştir.

Sigara, pankreas kanseri için tek önemli risk faktörüdür ve dünya çapında pankreas kanserinin %11-32'sinden sorumludur. Sigara kullanımı İngiltere'de pankreas kanseri vakalarının %29'u ile bağlantılıdır (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Hastalık riski sigaranın miktarı ve süresi ile ilgilidir. Genel olarak sigara içenler, pankreas kanseri tanısı konma riskine sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazla sahiptirler. Günde 25 sigara tüketen kişiler, sigara içmeyen kişilerden pankreas kanseri mortalitesi açısından iki kat yüksek bir risk taşırken, günde 25 sigaradan fazla sigara içen kişiler üç kat fazla risk taşır. 2012'deki bir araştırma günde içilen her beş sigara için pankreas kanseri riskinin %27 oranında arttığını hesaplamıştır (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.7. Sigara ve Böbrek Kanseri

Üriner sistem kanserleri arasında böbrek kanseri; prostat kanseri ve transisyonel hücreli mesane kanserinden sonra görünme sıklığıyla 3. sırada gelmektedir. Böbrek kanseri çeşitleri arasında da en sık görüleni renal hücreli karsinomdur (RHK) ve tüm böbrek kanserleri arasında %85 ile en ön sıradadır. (Theis ve ark., 2008; Pascual ve Borque, 2008).

Literatürde RHK gelişiminde en önemli risk bulgusunun tütün olduğu belirlenmiş çalışmalar mevcuttur ve incelenen olguların %20'sinde RHK tespit edilmiştir. Sigara kullanmayanlara oranla kullananlarda RHK gelişme riski oranı yaklaşık 2,3 kat daha yüksektir (Pascual ve Borque, 2008).

Parker ve ark. (2008)'lerinin yaptığı çalışmada RHK nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen çok sayıda böbrek kanseri vakalarından tanı anında aktif olarak sigara kullananlarda RHK'a bağlı ölüm oranının kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır.

Günde en az bir paket sigara içen ve içme süresi en az 20 yıl olan olgularda kanser riskinin kullanmayanlara göre anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir. Ev ortamında en az 20 yıl çevresel tütün dumanına maruz kalan pasif içicilerin, hiç dumana maruz kalmayanlara göre RHK riski 2-4 kat fazladır. Sigarayı bırakanlarda ise bırakma süresi 10 yılı geçtikten sonra kansere yakalanma riski önemli derecede düştüğü bulunmuştur (Theis ve ark., 2008).

İngiltere'de böbrek kanseri erkeklerde tüm kanserlerin %4'ünden fazlasını ve kadınlarda tüm kanserlerin %3'ünü oluşturmaktadır. Her ne kadar nadir olsa da, böbrek kanseri, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre daha yaygın olarak bulunmuştur ve sigara içmenin üç ana tip böbrek kanseri için risk faktörü olduğunu gösteren yeterli

kanıt vardır: böbrek hücreli karsinom, renalpelvis ve üreterin kanserleri (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre böbrek kanserine yakalanma riski %33 daha yüksektir. Gün başına içilen sigara sayısının artması ve yüksek kanser riski arasında doz-yanıt ilişkisi vardır. Günde 20'den fazla sigara içilmesi, sigara içmeyenlere kıyasla en sık görülen böbrek kanserinin (böbrek hücre kanseri) sigara içenlerindeki riski ikiye katlayabilir. Sigarayı bıraktıktan sonra risk düşer. İngiltere'de erkeklerde böbrek kanseri vakalarının yaklaşık %29'u ve kadınlarda yaklaşık %15'i sigaraya atfedilebilir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.8. Sigaraya Bağlı Mesane ve Üriner Yol Kanserleri

Etiyolojisinde çok fazla çevresel faktör olmasına rağmen mesane kanserinde akla gelen ilk risk faktörü sigara kullanımınıdır. Bundan dolayı üriner sistem kanser tipleri arasında sigara kullanımı ile en sıkı ilişkisi olan kanser transisyonel hücreli karsinom (THK)'dur. Erkeklerde gelişen mesane kanserlerinin yaklaşık %65'i, kadınlarda gelişen mesane kanserlerinin %20-30'u sigara kullanımı ile alakalıdır. Sigara kullanımı bırakıldığında mesane kanser riski %30-60 oranında azalmaktadır (Nishino ve ark., 2006). Mesane kanseri gelişen erkeklerin yaklaşık yarısında ve kadınların da yaklaşık üçte birinde kanserden sigara sorumlu tutulmuştur (Zeegers ve ark., 2000).

Sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında mesane kanserine yakalanma durumuna bakıldığında sigara kullananlarda mesane kanseri gelişimi erkek ve kadınlarda sırasıyla 6,1 ve 5,9 yıl kullanmayanlara göre daha erken ortaya çıktığı saptanmıştır (Hinotsu ve ark., 2009).

2.1.2.1.9. Sigara ve Mide Kanseri

Birçok faktör mide kanserine neden olabilmektedir ve sigara kullanımı da bu faktörlerden bir tanesidir. Çok sayıda olgu kontrollü çalışmayla bu savın doğruluğu sınanmıştır. Tredaniel ve ark. (1997)'lerinin yaptığı çalışmaya göre; sigara kullananlarda kullanmayanlara göre mide kanseri riski 1,5-1,6 kat fazladır. Nishino ve ark. (2006)'lerinin Japonya'da yaptığı çalışmada sigara kullanmayanlara göre kullananlarda mide kanseri riski erkek ve kadın olarak sırasıyla 1,8 ve 1,2 kat artmış olduğu belirtilmiştir.

Mide kanseri oranı son yıllarda azalmıştır, ancak dünyada dördüncü en yaygın kanser ve ikinci en yaygın kanser ölüm nedenidir. Çalışmalar uzun süredir sigara içimi ile mide kanseri arasında hem erkekler hem de kadınlar arasında tutarlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. İngiltere'de mide kanserinin tahmini %22'si sigarayla bağlantılıdır. Sigara içenlerin, sigara içmeyenlere göre mide kanseri riski neredeyse iki kat daha fazladır ve sigarayı bıraktıktan 10-20 yıl sonra risk yüksek seviyede kalır. Risk sigara içme süresi ve sayısı arttıkça artarken sigarayı bırakmakla azalır (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.10. Sigara ve Kolon Kanseri

Slattery ve ark. (1998)'lerinin ABD'de yaptıkları büyük bir vaka kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre; çok fazla sigara tüketenlerde (günde 1 paketten fazla) kolon kanseri riski yaklaşık %40 oranında artmış olarak bulunmuştur.

IARC güncellemesi (2010), sigaranın kolorektal (bağırsak) bir kansere neden olduğu sonucuna varmıştır (WHO, 2008). Bu bulgular Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ABD Genel Cerrahi (2014) ve diğer çalışmalar tarafından da dile getirilmiştir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

İngiltere Kanseri Araştırması'na göre, sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre kolorektal kanser riski %17-21 daha yüksektir. İngiltere'de bağırsak kanseri tahmini %8 oranında sigaraya bağlanmaktadır (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.11. Sigara ve Over Kanseri

Yumurtalık kanseri sigara içiminin neden olduğu IARC kanserleri listesine dahil edilmiştir. Yumurtalık kanseri, İngiltere'de kadınlarda en sık görülen altıncı kanser ve ikinci en yaygın jinekolojik kanserdir (Uterus sonrası). İngiltere'deki yumurtalık kanserlerinin sadece % 3'ü sigara içmekten kaynaklanmış sayılır. Bununla birlikte, sigara içimi hastalığın belirli bir alt tipi olan müsinöz yumurtalık kanseri, kadınlarda riski %31-49 oranında arttırmaktadır (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.12. Sigaraya Bağlı Serviks Kanseri

Sigara içmenin, özellikle skuamöz hücreli karsinom olmak üzere servikal kanser riskini artırdığı bilinmektedir. İngiltere'de serviks kanseri vakalarının yaklaşık %7'sinin (yaklaşık 220 vaka) sigaraya bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Diğer kanserlerde

olduğu gibi, sigara içmenin durdurulması, kanserin büyümesini durdurabilir ve tanıdan sonra sigarayı bırakan kadınlarda erken servikal lezyon boyutunu azaltabilir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

2.1.2.1.13. Sigara ve Prostat Kanseri

Sigara kullanımının kadmiyum salınımına neden olması, kandaki androjen seviyesini artırması ve son olarak hücresel oksidatif stres oluşturması prostat kanseri riskinde önemli muhtemel nedenler olarak tahmin (Bostwick ve ark., 2004).

2012'nin en son IARC raporu, çoğu araştırmanın sigara ve prostat kanseri arasında tutarlı bir korelasyon göstermediğini kabul etmektedir. Ancak bu raporlar yayımlandığından beri, yeni araştırmalar sigaranın prostat kanseri riskini artırabildiğini göstermiştir. Özellikle, ağır sigara içenler prostat kanserinden %24-30 oranında daha fazla ölüm riskine sahiptir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

Yakın zamandaki bir literatür taraması ve bir 2015 araştırması, sigaranın prostat kanseri tekrarlama riskini de artırabildiğini göstermiştir (Perdana ve ark., 2016; Rieken ve ar., 2015). Sigara içen hastaların terapi sırasında tekrarlama oranı sigara içmeyenlerin oranından 5,2 kat fazla olduğu ve eski sigara içenlerde tekrarlama oranının 2,9 kat fazla olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır (Perdana ve ark., 2016).

2.1.2.1.14. Sigara ve Meme Kanseri

Eski çalışmalarda sigara ve meme kanseri arasında ilişki bulunmamıştır, ancak 2000'den beri yayınlanan bazı çalışmalar bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (ASH Smoking and Cancer, 2017).

IARC'ın 2009 yılı değerlendirmesine göre; meme kanseri için sınırlı bir nedensel faktör olarak sigara içmek kanıt olarak kabul edildi (Karam-Hage ve ark., 2014). ABD Surgeon General's 2014 raporuna göre;

- Bu kanıt, sigara içiminin meme kanserine neden olabileceği mekanizmaları tanımlamak için yeterlidir.

-Kanıtlar fikir verici ama aktif sigara içme ve meme kanseri arasında nedensel bir ilişki ortaya çıkarmak için yeterli değerildir.

2.1.2.2. Astım ve Sigara

Hylkema ve ark. (2007)'lerinin yaptığı çalışmada sigara kullanan astım hastalarının IL-8 seviyeleri yükselmiş, eozinofil sayıları azalmış ve balgamındaki nötrofil sayıları ise artmıştır. Astımdaki inflamasyon fenotipi tütün kullanımıyla eozinofillerden nötrofillere farklılaşmakta ve tütünün astım tedavisine olan yanıtı negatif olarak etkilediği bildirilmiştir. Astım hastası olup sigara kullananların kullanmayanlara göre astım atakları daha yoğun meydana gelmekte ve astım nedeniyle hastaneye başvuru sayısı ve ölüm riskinin daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Ulusal İngiliz Çalışması verilerine göre, bireyin düzenli olarak sigara tüketmesi astım hastası olma riskini genç erişkinlerde yaklaşık 4,4 kat fazlalaştırmaktadır. Bir başka çalışmada Finlandiya'da astım gelişme riski sigara kullanan erkeklerde kullanmayanlara göre 1,73 kat daha fazladır ve astım atağıyla başvuran hastalarda sigara kullanma oranı %35 olarak belirtilmiştir (Wise, 2008; Shapiro ve ark., 2005).

2.1.2.3. Tüberküloz ve Sigara

Kolappan ve Gopi (2002)'nin Hindistan'da yaptığı çalışmada tütünün tüberküloz gelişme riskini 2-4 kat artırdığı; günlük içilen sigara adedinin ve aynı zamanda sigara içme süresinin tüberküloz gelişmesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada da İspanya'da 15 yaş öncesi çocuklarda tüberküloz görülmesinde ebeveynlerin rolünün önemine değinilmiştir. Ebeveynlerden birinin sigara kullanmasının tüberküloz gelişme riskini 4,2 kat, her ikisinin de sigara kullanmasının 7,2 kat artırdığı belirlenmiştir (Hassmiller, 2006).

2.1.2.4. İnfertilite ve Sigara

Sigara kullanımı erkeklerde ve kadınlarda üreme fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Sigara kullanan erkeklerde doğurkenlik düşmekte ve sperm fonksiyonları önemli oranda azaltarak üremeye engel olmaktadır. Sigara kullanan erkeklerde içilen sigara adedi ne kadar fazla olursa; sperm konsantrasyonu, sperm maturasyonu, sperm hareketleri, semen volümü, total semen sayısı da aynı zamanda azalmaktadır. Sonuç olarak bu durum erkeklerin eşlerinin hamile kalma ihtimalini önemli derecede düşürmektedir (Soares ve Melo, 2008). Sigara kullanımının doğurgan dönemdeki kadınlar arasında artmasının sonucu doğurganlık yaşı giderek daha ileriki yaşlara doğru kaymaktadır (Dorfman, 2008). Epidemiyolojik çalışmalar özellikle çok

aşırı sigara tüketen (günde 20 adetten fazla) kadınlarda doğurganlığın azaldığını göstermiştir (Howe ve ark., 1985; Bolumar ve ark., 1996).

2.1.2.5. İskemik İnme ve Sigara

İskemik inme için birçok risk unsuru tanımlanmasına rağmen bunlardan en önemlisi ve engellenebilir olanı sigara kullanımınıdır. Tüm inmelerin yaklaşık %25'inin sigara ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. İçilen sigara sayısı ne kadar fazla ise risk de o derece artmaktadır. Sigara bırakıldıktan yaklaşık 5 yıl sonra risk, sigara içmeyenlerle aynı düzeye geldiği belirtilmektedir (Hawkins ve ark., 2002).

Sigara kullananlarda, diğer risk unsurlarından bağımsız olarak düşünüldüğünde inme riski yaklaşık 2 kat daha fazladır. Aşırı sigara tüketenlerde daha az tüketenlere göre inme riski daha yüksektir (Sauerbeck, 2006).

2.1.2.6. Multiple Skleroz ve Sigara

Multiple skleroz (MS) hem genetik hem de çevresel nedenlerden dolayı meydana gelebilen ve sebebi tam olarak bilinmeyen bağışıklık sistemi hastalığıdır (Türkiye MS Derneği, 2018). Sinir sisteminde myelin tutulması ile kendini gösteren ve kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülen bir hastalıktır (Kantarci ve Wingerchuk 2006).

Uzun süre sigara kullananlarda MS'e yakalanma riski artmaktadır ve bu risk günlük içilen sigara miktarı ile artış göstermektedir. MS hastalarında ise fazla miktarda içilen sigara hastalığın daha ağır geçirilmesinde etkili olmaktadır (Türkiye MS Derneği, 2018). Riise ve ark. (2003)'larının yaptığı araştırmada MS riski sigara kullananlarda kullanmayanlara göre 1,8 kat fazla bulunmuştur.

2.1.2.7. Sigara ve Osteoporoz

Sigara kullanımının düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve osteoporotik kırıklar ile ilişkisi yükselen bir oranda görülmektedir (Wong ve ar., 2007). Forsen ve ark. (1994)'larının 50 yaş ve üzeri kişiler ile yaptığı çalışmada sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde kalça kırığı riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir.

Sigara kemiklerin kullandığı kalsiyum miktarını azaltır. VD kemiklerin kalsiyumu kullanmasına yardım eder, fakat sigara vücudun VD kullanımını etkileyerek bu süreci bozar. Bu da kalsiyumu azaltarak kemiklerin zayıflamasına neden olur (Sigara ve Kemikleriniz, 2008).

Sigara kadın ve erkeklerde östrojen seviyesini düşürür. Östrojen, kemiğin kuvvetli olması için gerekli kalsiyum ve diğer minerallerin kemikte tutulumunu sağlar. Kadınların vücudu menopozda daha az östrojen üretir. Bu nedenle kadınlarda osteoporoz riski oluşur. Sigara kullanımı bu riski fazlasıyla artırır. Sigara ayrıca kemik yapıcı hücreler olan osteoblastlar üzerinde zehirleyici bir etki oluşturur (Sigara ve Kemikleriniz, 2008).

Kemik yapımının çok yoğun olduğu dönemlerde (25-30 yaşına kadar) sigara kullanımı kemik yoğunluğunu azaltır. Böylece daha ileri yaşlarda osteoporoz riski artmış olur. 30 yaşından sonra sigara kullanımı kemik yoğunluğundaki kaybı 1,5-2 kat hızlandırır. Sigara ne kadar çok içilirse, osteoporoz riski o kadar artar (Sigara ve Kemikleriniz, 2008).

2.1.2.8. Sigara ve Romatoid Artrit

Sigara kullanımının romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıkların gelişiminde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. İlk çalışma Vessey ve ark. (1987)'ları tarafından sigara içen kadınlar arasında yapılmış ve RA riski kadınlarda 2,4 kat yüksek bulunmuştur. Sigara içimi ile romatoid faktör (RF) veya anti-döngüsel sitrülünlenmiş peptit antikoru (anti-ccp) üretimi ilişkisinin kesin olduğu belirtilmiştir. Sigara içmek artık seropozitif RA için en kesin olarak belirlenmiş çevresel risk faktörüdür (Papadopoulos ve ark., 2005).

Westhoff ve ark. (2008)'larının yaptığı çalışmaya göre; sigara içimi ile hastalığın ciddiyeti, RF pozitifliği, yüksek dozda ilaç kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu raporlanmıştır.

2.1.2.9. Ülser ve Sigara

Uzun yıllardır tütün kullanan kişilerde mide ülseri ve duodenal ülserin görülme oranının arttığı ve sigara kullananlarda ülserin iyileşmesinin geciktiği bilinen bir durumdur. Leung (2008), yaptığı çalışmada sigara kullanımının peptik ülser komplikasyonlarını artırdığı raporlanmıştır. Sigara kullanımının Helicobacter pylori eradikasyon tedavisini olumsuz yönde etkilemesiyle ilgili veriler yetersizdir (Chey ve Wong, 2007).

2.1.2.10. Crohn Hastalığı ve Sigara

Crohn hastalığı ortaya çıkma riski sigara kullanan kişilerde 2 kat yüksektir. Özellikle kadınlarda hastalığın yeniden ortaya çıkma riski sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazladır. Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu (ECCO)'nun da belirttiği üzere tütün kullanımı Crohn hastalığında relaps ve postoperatif rekürrens için risk unsurudur. Ayrıca Crohn'lu hastaların tütün kullanmaması uyarısı yapılmıştır. Crohn'lu hastalarda osteoporoz riski de yüksektir ve tütün kullanımıyla bu risk daha da yükselir (Travis ve ark., 2006; Caprilli ve ark., 2006).

2.1.2.11. Koroner Kalp Hastalığı ve Sigara

Sigara içme ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki oldukça güçlüdür. Sigara kullananlarda zaman içerisinde damar yapısı dejenere olur ve damar sertliği de denilen ateroskleroz gelişir. Damarda pürüzsüz iç yüzeye zarar gelirse kanın akışı zorlaşır ve bunun sonucu olarak da damar kenarlarında pıhtılaşma meydana gelir. Bu pıhtılaşma damarın daralmasına ve hatta tıkanmasına yol açabilir. Daralma ve tıkanmalar koroner damarlarda ortaya çıkarsa kalp yeterince beslenemez ve sonuçta göğüs ağrısı şeklinde kendini belli eder (Bilir, 2008).

Sigara kullanımı ile kandaki yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL kolesterol) miktarı azalır. Koroner kalp hastalığında HDL kolesterol koroner kalp hastalığından koruyucu rolü üstlenirken düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL kolesterol) miktarında artış meydana gelir. HDL ve LDL kolesterol arasındaki denge bozulmuş olur ve damar sertliği meydana gelir. Yani sigara kullanımı damar sertliğini ve tıkanıklığını artırmış olur (Bilir, 2008).

Sigara içildiği zaman sigaranın içindeki karbon monoksit (CO) gazı da kana karışır. Sigara kullananların kanındaki karbon monoksit oranı %5 düzeyine çıkmaktadır. Sigara tüketildiğinde koroner damarlardaki direncin %21 oranında artarak buradaki kan akımını önemli ölçüde düşürdüğü anlaşılır. Bu olay sigara içildikten sonra 5 dakika içinde gelişir ve bu damarlardan geçen kan %5 oranında düşüş gösterir. Sürekli ve uzun süreli tüketim koroner damarlarda daralmayı da giderek artırmış olur ve zamanla kan daha da zorlanarak damarda akmaya çalışır. Sonuçta sigara kullanmak ile kalp krizi riski arasında kesin bir ilişki vardır. (Bilir, 2008).

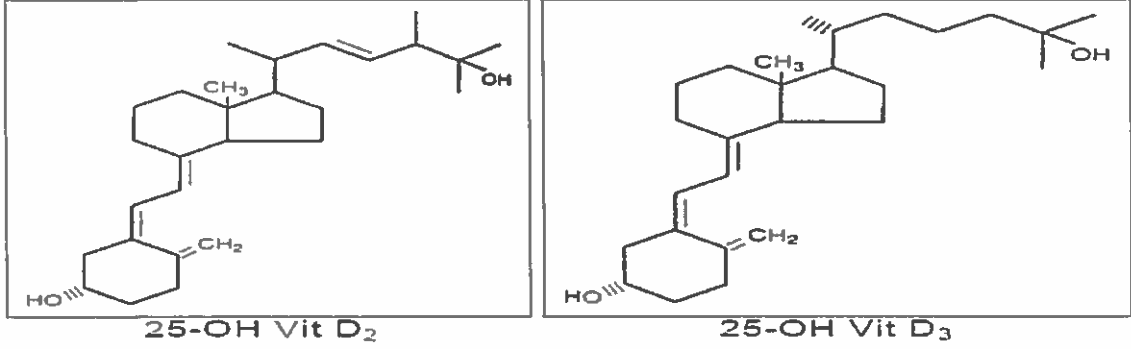
2.2. D VİTAMİNİ

Vitaminler suda ve yağda eriyen vitaminler olmak üzere iki gruba ayrılır. VD yağda eriyen vitaminler grubunda yer almaktadır. VD'nin hormon ve hormon öncüleri olan bir grup sterol olarak tanımlanmasının nedeni endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebilmesidir. Kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu VD'nin en önemli etki olaylarıdır (Fidan ve ark., 2014). Bunun yanında insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olması, yağda çözünen sekosteroid yapıda bir prohormon olmasıyla da ayrıca önem arz etmektedir. VD tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyen en önemli vitaminlerden biridir (Sözen, 2011).

2.2.1. D Vitamininin Biyokimyası

D vitamininin 37 metaboliti bulunup, en çok bilinen iki formu vitamin D3 (kolekalsiferol- $C_{27}H_{44}O$) ve vitamin D2 (ergokalsiferol- $C_{28}H_{44}O$)'dir (Zempleni ve ark., 2008). Vitamin D2 (VD2) ve vitamin D3 (VD3) her ikisi de aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011). VD ısıya, ışığa ve saklama koşullarına karşı duyarlıdır. VD3 hayvansal kaynaklıdır; ultraviyole ışınları yardımıyla deride sentezlenmektedir. VD2 ise bitki ve mantarlardan elde edilmektedir. VD biyolojik bakımdan inaktiftir ve değişik formlara sahip olmasının nedeni yan zincirlerindeki farklılıktır. VD3'ün üç adet çift bağı vardır ve erime noktası $84-85^{\circ}C$ 'dir. Ultraviyole (UV) absorpsiyonu ise 265 nm dalga boyunda maksimumdur. Suda çözünmez (Özkorkmaz, 2009). VD2'nin ise dört adet çift bağı vardır ve kaynama noktası $121^{\circ}C$ 'dir. UV absorpsiyon ve çözünebilirlik özellikleri VD3 ile aynıdır (Zempleni ve ark., 2008).

D vitamininin 25-hidroksivitamin D ($25(OH)D$) ve 1,25-dihidroksivitamin D ($1\alpha,25(OH)_2D$) metabolitleri mevcuttur ve bunlardan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ($1\alpha,25(OH)_2D_3$) aktif form olarak bilinir. Yapılan çalışmalarda insan vücudunda D3'ün D2'ye oranla çok daha etkili olduğu saptanmıştır (Özkorkmaz, 2009).



Şekil 2.1 Vitamin D2 ve vitamin D3'ün biyokimyasal yapısı

2.2.2. D Vitamininin Metabolizması ve Fonksiyonları

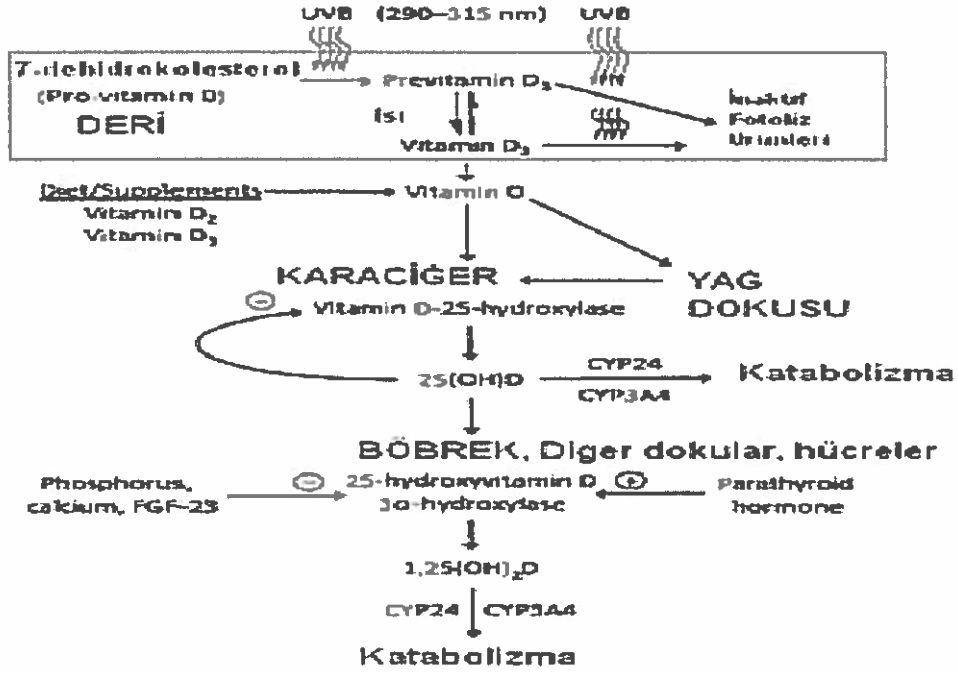
Yeterli güneş ışığına maruz kalındığında VD sentezi için başka bir şeye gerek kalmamaktadır. İnsan vücudu için VD bakımından güneş ışığı ana kaynaktır. Ultraviyole B (UVB) ışınlarının insan derisine temasına mani olan herhangi bir durum VD eksikliğiyle sonuçlanmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011).

Derinin 290-315 nm'de UV ışınlarına maruz kalması ile VD sentezlenebilir. İnsan vücuduna yaklaşık 30 dakika temas eden güneş ışığı, günlük VD alımı için yeterli gelmektedir. VD3'ün %80'in üzerinde derinin epidermis tabakasında, %20 oranında derinin dermis tabakasında sentezlendiği bildirilmiştir. VD, safra varlığında ince bağırsaktan emilir ve lenf sistemi yardımıyla dolaşıma katılır (Özkorkmaz, 2009).

7-dehidrokolesterol'ün (pro-vitamin D3) nonenzimatik fotolizi sonucu epidermiste UV ışınların etkisiyle epidermiste previtamin D3 üretilmektedir. Derideki pro-vitamin D3'den VD3'ün üretilmesi organizmadaki ihtiyaç durumuna göre ayarlanmaktadır. Deride fazla üretilen VD'nin intoksikasyona neden olmaması için üretilen VD'nin fazlası UV etkisi altında inaktif olan fotoliz yan ürünlerine dönüşmektedir. Böylece ihtiyaç fazlası VD sentezinin önüne geçecek bir kontrol mekanizması oluşturulmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011).

VD deride 7-dehidrokolesterol'den güneş yardımı ile sentezlenmektedir. Karaciğerde 7-dehidrokolesterol 25-hidroksivitamin D3'e, sonrasında böbrekte 1,25(OH)₂D3'e dönüşmektedir. 1,25(OH)₂D3 yeterli düzeye ulaştığında böbrekte 24,25-dihidroksivitamin D (24,25(OH)₂D) oluşmakta ve ardından katabolize edilmektedir. VD'nin karaciğer tarafından depolanabilmesi öncelikle bağırsaklarda emilmesine bağlıdır. Diğer dokularla kıyaslandığında kanda daha yüksek konsantrasyonda VD

olduğu bilinmektedir. Dokular arasında bir kıyaslama yapılacak olursa da insanda en çok yağ dokuda ikinci olarak da kas dokuda VD depolandığı belirtilmiştir. VD katabolizması net olarak bilinmemekle birlikte kendisinin ve metabolitlerinin atılımına primer olarak safra tuzları ile feçeste ve az miktar da idrarda rastlanmıştır (Zempleni ve ark., 2008).



Şekil 2.2 Vitamin D metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011)

VD metabolitleri kan içerisinde vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlı olarak dolaşırlar. 1,25(OH)₂D'nin vitamin D reseptörü (VDR) ile birleşmesi için öncelikle hücre içine girmesi gerekir. VDR ile birleştikten sonra kompleks bir yapı haline gelirler. Bu komplekse retinoid reseptörü katılır ve üçlü yapı oluşturulur. Daha sonra ilgili gen üzerindeki VD duyarlı elemente bağlanır. Daha sonra sırasıyla transkripsiyon ve translasyon meydana gelir ve kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi proteinler meydana oluşur. Nükleer VDR'ler deri, kas, hematolenfopoitik doku ve sinir doku ile endokrin ve üreme sistem dokularında bulunur. Ancak osteoklastlarda nükleer VDR olmadığından 1,25(OH)₂D3'ün bu hücreleri indirekt veya non-genomik bir mekanizma ile etkilemesi gerekmektedir (Rucker ve ark., 2001).

Aktif VD'nin (VD3) kalsiyum taşınması üzerindeki etkisi bağırsak hücrelerinde meydana gelir. Kalsiyum, hücrelerin zar proteinleri yardımıyla hücre içine

alınmaktadır. Bağırsak hücresinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ VDR'ye bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir. Böylece hücrede aktif transportu düzenlemektedir. Kalsiyumun hücreler arası sıvıya geçmesi ATP-bağımlı bir mekanizma ile gerçekleşir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ kemik, bağırsak, böbrek gibi hedef organlar üzerindeki etkisini göstererek kalsiyumun bu organlardan kana geçişini uyarmaktadır. Paratiroid hormonu (PTH) $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün üretimini uyarmaktadır. PTH seviyesinin düşmesine neden olan negatif feedback mekanizması kalsiyum sayesinde oluşmaktadır. Bir başka deyişle VD, plazma membran reseptörleri ve mitojenle aktifleşen protein (MAP) kinaz ya da döngüsel adenosin monofosfat (cAMP) gibi ikincil mesajcılar aracılığıyla da görevini yerine getirmektedir (Lips, 2006).

Serum VD'nin yeterli düzeyde olması, bağırsaktan kalsiyum emilimi açısından önem arz etmektedir. D vitamini düzeyi normal sınırlarda ise intestinal kalsiyum emilimi %80'lere kadar artabilirken, yetersizlik durumunda bu oran %10'lara kadar düşebilmektedir (Öngen ve ark., 2008). $1,25(\text{OH})_2$ dihidroksikolekalsiferol kalbindin denilen kalsiyum taşıyıcı genleri uyararak kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Serumdaki kalsiyum seviyesi böylelikle artmış olur ve bu da kalsiyumun kemiklerde depo seviyesini yukarılara çekmiş olur (Dursun, 2007; Holick, 2005).

Yapılan çalışmalar VD metabolitlerinin dendritik ve Th1 hücrelerinin down-regülasyonuna etkileyerek makrofaj hücrelerinin antijen sunma kapasitesini arttırdığını ve böylelikle diabetes mellitus Tip1'e (DM1) karşı koruyucu özellik gösterdiğini ortaya koymuştur (Lips, 2006). VD seviyesi yüksek bireylerde DM1 ve diabetes mellitus tip 2 (DM2)'ye yakalanma oranının azaldığını gösteren popülasyon çalışmaları bulunmaktadır (Mathieu ve ark., 2005).

2.2.3. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin yaklaşık %90-95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle sentez edilir. Yağlı balık türleri (somon, uskumru, sardalya vb.), ile yumurta sarısı, süt tereyağı, tatlı patates, brokoli, yulaf, maydanoz, mantar ve yosun gibi yiyecekler fazla miktarda VD içermektedir. İnsan sütü de 25-hidroksikolekalsiferol içermektedir (Rucker ve ark., 2001). Ancak hiçbiri güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenen oranları karşılayamamaktadır (Glerup ve ark., 2000).

2.2.4. D Vitamini Eksikliği

VD düzeyi yaş, ırk, yaşanan bölge ve mevsim gibi pek çok unsurdan etkilenir. Yapılan araştırmalarda her yedi ergin bireyden birinde VD eksikliği olabileceği bildirilmiştir (Chapuy ve ark., 1997). VD'nin aktif formunun (1,25(OH)₂D) ideal ölçüm için uygun olmamasının sebebi yarı ömrünün 4-6 saat kadar kısa ve dolaşımdaki düzeylerinin 25(OH)D'den 1 000 kat daha düşük olmasıdır. VD eksikliği ve yetersizliğinin belirlenmesi için pek çok çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak; 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'den az ise VD eksikliği, 21-29 ng/mL arasında ise VD yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli (tercihen 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise VD intoksikasyonu olarak kabul edilmiştir (Wacker ve Holick, 2013).

VD eksikliğinde sık karşılaşılan semptomlar kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğüdür. Türk kadınları arasında yapılan çalışmalarda giyim tarzına bağlı olarak osteomalazi gelişimi gözlenmiştir (Karadavut, 2003). VD'nin diyetle yetersiz alınması, yağ malabsorbsiyonuna neden olan hastalıklar, karaciğerde 25(OH)D oluşumuna sağlayacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde 1,25(OH)₂D oluşumuna sağlayacak hidroksilasyonun bozulması, VD eksikliğinin nedenlerindedir. VD eksikliği de kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilmesinde azalmaya yol açar (Kennel, 2010).

2.2.4.1. Raşitizm

Çocuklarda kemiklerin yetersiz mineralizasyonu (kalsiyum ve fosfat eksikliği) ile karakterize olan VD eksikliğine raşitizm denir. Bu kişilerde diş gelişiminde gecikme, içe eğilmiş bacak yapısı, el ve ayak bileklerinde genişleme sıklıkla görülmektedir (Fraser, 1995). Raşitizmlili çocuklarda serum 25(OH)D düzeyi genellikle 5 ng/mL'den daha düşüktür (Thacher ve ark., 2006).

2.2.4.2. Osteomalazi

Osteomalazi erginlerde görülen, kemik hastalığıdır. Bu hastalıkta kemikler yumuşayıp eğilip bükülecek duruma gelir ve kalsiyum ve fosfat oranı değişmiştir. Magnezyumun kemik yapısına girişi artmıştır (Gözükara, 2011). Osteomalazide serum alkalin fosfataz ve PTH düzeylerinde artış gözlemlenirken; fosfor, kalsiyum ve 25(OH)D seviyeleri düşük bulunur (Bingham ve Fitzpatrick, 1993).

2.2.5. D Vitamini Fazla Alımı

Fazla miktarda VD alımı intoksikasyona neden olur. Vücutta kalsiyum ve fosfor ve alüminyum absorpsiyonunu artırır. Sık idrara çıkma, kusma, mide bulantısı, kaslarda güç kaybı, kalp kan damarlarında kalsifikasyon gibi belirtiler görülebilir (Ası, 1999; Shils, 1988).

Tablo 2.4 Günlük alınması gereken vitamin D dozajları

Çocuklar, hamileler ve süt verenler	200 IU (5 mikrogram/gün)
Ergin bireyler	400 IU (10 mikrogram/gün)
Yaşlılar ve güneş ışığından yeterince yararlanamayanlar	400-600 IU (10-15 mikrogram/gün)

Üç aydan fazla (10 000 IU/gün) sağlıklı bir bireye VD verilmesi hipervitaminöz durumuna yol açabilmektedir (Karadavut ve ark., 2002). Araştırmalar VD'nin fazla miktarda alınmasının kanser riskini aşağılara çekebildiğini ancak diğer taraftan böbrek ve karaciğere zarar vereceğini söylemektedirler. Günde 2.000 IU (50 mikrogram)'dan fazla VD takviye edilirse çok fazla kalsiyum vücut tarafından emilmekte (hiperkalsemi) ve sonuç olarak karaciğer ve böbrekler zarar görmektedir (Garland, 2003).

2.2.6. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda pankreas, immün sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi pek çok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitamininin iskelet sistemi dışında da rol oynayabileceği düşüncesini akıllara getirmiştir. Bu dokularda, 25(OH)D, lokal olarak 1,25(OH) $_2$ D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (Bouillon,2010).

2.2.6.1. Otoimmünite ve D Vitamini

D vitamini reseptörlerinin immün yanıtla ilgili hücrelerde (Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B lenfositler gibi) bulunması, D vitamininin bağışıklık sistemi üzerinde etkili olduğunu düşündürmüştür. 1,25(OH) $_2$ D, dendritik hücre maturasyonunu engellemekte ve immün modulator olarak etkisini göstermektedir. Bundan dolayı teorik olarak VD eksikliğinin otoimmün hastalık oranını artırması beklenmektedir (Ponsonby

ve ark., 2002). VD kazanılmış immün yanıt üzerine engelleyici etki gösterir. Aktif VD özellikle immünglobülin (Ig) üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Ayrıca D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki eder. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre Th1 (inflamatuvar T-hücreler) ve Th2 (anti-inflamatuvar T-hücreler) olmak üzere iki farklı tip T hücreye ayrışır (Bikle, 2010; Adams ve Hewison, 2010). Th 1 hücre proliferasyonunu ve sitokin yapımını inhibe eder. Ayrıca fagositozu, makrofajlar tarafından bakteri öldürülüşünü uyarır. VD, Th2 hücrelerini uyararak ve proinflamatuvar hücreleride inhibe ederek, anti-inflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (Antico ve ark., 2012). VD eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proinflamatuvar sitokinler arasında tip 1 diyabet (DM1), Multipl Skleroz (MS), Romatoid Artrit (RA) ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün bazı kronik sistemik hastalıkların etiopatogenezinde de görev almaktadırlar. Özetle aktif VD'nin kazanılmış immüniteyi baskılaması; dendritik hücrelerin maturasyonunun baskılanması ve böylece CD4 hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4 hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artmasıyla oluşmaktadır (Cantorna, 2006; Bikle, 2009).

2.2.6.2. Enfeksiyon Hastalıkları ve D Vitamini

Makrofajlarda doğal olarak üretilen aktif VD, T lenfositlerinden bazı sitokinleri, B lenfositlerinden immunoglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun kontrol altına alınmasına ve mikroorganizmaların öldürülmesine yardımcı olmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucu çocuklarda düşük ya da yetersiz VD ile alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Başta tüberküloz olmak üzere pnömokok enfeksiyonlar, streptokok enfeksiyonlar, meningeal enfeksiyonlar, immün sistem zayıflığının VD düzeyi düşük olan kişilerde daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Dunn, 1998; Michelino ve ark., 2011; Walker ve Modlin, 2009).

2.2.6.3. Kanser ve D Vitamini

1940'larda kanser kaynaklı ölümlerin kuzeyde yaşayan insanlarda güneyde yaşayanlara oranla yüksek olduğu belirlenmiş, 1980'lerde ise kolorektal kanser ve

enlem arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Dünyanın kuzeyinde ve güneş ışınlarından daha az yararlanan bölgelerde, kolon, prostat, meme gibi kanserlerin daha yüksek oranda görülmesi ve bu bölgelerde yaşayan insanlarda serum D vitamini düşüklüğü, yapılan araştırmalarda desteklenmektedir (Bikle, 2009). Freedman ve ark. (2007)'lerinin yaptığı bir çalışmada vitamin D seviyesi ve kolorektal kanser arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 25(OH)D düzeyi ≥ 80 nmol/L olan olgularda, 50 nmol/L'nin altında olanlara göre kolorektal kanser riskinde %72 oranında düşüş belirlenmiştir.

VD ve kanser arasındaki çalışmalar daha çok VD eksikliği olan bölgelerde serum VD düzeyi ile kanser sıklığı arasında negatif bir ilişki olabileceğine vurgulamakla birlikte, serum VD düzeyinin normal olduğu bölgelerde VD'nin kanser olguları üzerine olan yararı belirsizdir (Weisman, 2010).

2.2.6.4. Deri Hastalıkları ve D Vitamini

Derideki 24-hidroksilaz enzimi deride üretilen VD ve metabolitlerini inaktif hale getirebilmektedir. Keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif VD'nin keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği ve diferansiyasyonunu ise uyardığı gösterilmiştir (Bikle, 2009).

Aktif VD veya analogları vitiligo, dev verru, morfea, Grover hastalığı, hiperkeratotik palmoplantar egzama, areolanın nevoid hiperkeratozisi, akantozis nigricansla birlikte meme ucu hiperkeratozisi, seberoik keratoz ve oral lökoplaki gibi cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmakla beraber başarı ihtimali değişkenlik göstermektedir (Özkan, 2010; Holick, 2010).

2.2.6.5. Kas Hastalıkları ve D Vitamini

Kaslarda VD eksikliğine bağlı gelişebilen miyopatinin ilk önemli tıbbi bulgusu proksimal kas güçsüzlüğüdür (kasların kasılma-gevşeme zamanlarında uzama). VD eksikliği durumunda kaslarda diffüz ağrı, "badi" yürüme, oturma ve merdiven çıkma hareketlerini yapmada zorlanma sık karşılaşılan klinik durumlardır (Prineas ve ark., 1965; Pfeifer ve ark., 2002). Kas fonksiyonlarının sağlıklı çalışması için eşik değer VD düzeyi 20 ng/mL olmakla beraber daha iyi görev yapabilmeleri için 25(OH)D düzeyinin >40 ng/mL olması gerektiği savunulmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011).

2.2.6.6. Kalp-Damar Hastalıkları ve D Vitamini

D vitamini reseptörleri vasküler düz kas, endotel ve kardiyomyositlerde bulunur ve kardiyovasküler hastalık üzerinde etkili olabilir. Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve mevcut kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Framingham Offspring çalışmasından 1 700'den fazla katılımcının yer aldığı geniş bir kohort çalışması, D vitamini düzeylerini ve kardiyovasküler olayları incelemiştir. 25(OH)D düzeyi <15 ng/mL olan katılımcıların 5 yıl süre zarfında kardiyovasküler olayları deneyimleme olasılığı daha yüksektir. Hipertansiyonu olan kişilerde bu ilişki anlamlı, hipertansiyonu olmayan kişilerde ise anlamsızdır (Wang ve ark., 2008).

2.2.6.7. Diyabet ve D Vitamini

Çalışmalar, bebekliğin erken döneminde alınan VD desteğinin ileride DM1 gelişme riskini %30 oranında düşürdüğünü göstermektedir (Zipitis ve Akobeng, 2008). DM1 olan ve DM1 olmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada; DM1 ile VD eksikliğine neden olan genetik polimorfizm ile ilişki olduğu görülmüştür. Bu durum, DM1 ile VD eksikliği arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir (Cooper ve ark., 2011).

VD reseptörlerinin pankreatik β hücreleri üzerinde var olduğunun anlaşılmasıyla, VD'nin insülin sekresyon ve sensitivitesini arttırabileceği düşünülmüştür. DM2'li bireylerde VD düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Özfirat ve Chowdhury, 2010). Song ve ark. (2013) yaptığı meta analizde, 25(OH)D düzeyi ve DM2 riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Pittas ve ark. (2010)'ları yaptığı bir meta analizde, VD tedavisinin glisemi üzerine etkisini değerlendirilmiş ve D vitamininin glisemi veya diyabet üzerine etkili olduğu belirlenememiştir.

2.2.6.8. Obezite ve D Vitamini

Beden kitle indeksi (BKİ) >30 kg/m² olarak tanımlanan obezitenin düşük vitamin D düzeyleriyle ilişkili olduğu söylenmektedir. BKİ'nde her birim artışın yaş, cins, laboratuvar ve ölçüm ayı gibi gerekli düzeltmelerinden sonra 25(OH)D'de %1,15 azalmaya neden olduğu bildirilmektedir. Vimalleswaran ve ark. (2013)'larının obez çocuklar üzerinde yaptığı bir araştırmada serum 25(OH)D düzeyinde yaklaşık 5 ng/mL'lik artışın BKİ'nde 1 kg/m² azalma ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Diğer

tarafından McGill ve ark. (2008)'lerinin yaptığı çalışmada ise BKİ'nde 1 kg/m² düşüşün 25(OH)D düzeylerinde azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir.

Alemzadeh ve ark. (2008)'ları çocuk ve adolesanlarda yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliği olan vakalarda BKİ, olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon, glukozile hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir.

2.2.6.9. Beyin ve D Vitamini

D vitamini reseptörü (VDR) ve 1 α -hidroksilaz enzimi insan beyinde de bulunmaktadır. McGrath ve ark. (2003) yaptığı çalışmaya göre doğumdan sonraki ilk yıllarda düzenli ve aralıklı olarak 2 000 U/gün veya üzerinde VD verilen erkeklerde şizofreni oranının azaldığı belirlenmiştir. VD eksikliği ile çocuklarda otizm ve yaşlılarda Alzheimer hastalığı arasında ilişki olduğu yapılan tıbbi çalışmalarda bildirilmiştir (McGrath ve ark., 2003; Hoogendijk ve ark., 2008).

Kjaergaard ve ark. (2012)'lerinin yaptığı, depresyon tanısı olan ve VD eksikliği olan 243 hastanın randomize edildiği çalışmada, grubun birine VD desteği (40 000 U/hafta) diğerine plasebo uygulanmıştır. Depresyon semptom skoru ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında fark görülmemiştir. Bu kişilerin yeterince güneş ışığına maruz kalmadıklarından dolayı VD eksikliği yaşadıkları düşünülmektedir.

2.2.6.10. Böbrekler ve D Vitamini

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda VD eksikliği %70-80'lere varan oranlarda yüksek bulunan çalışmalar mevcuttur (Nesby-O'Dell ve ark., 2002). Wolf ve ark. (2007) 'larının diyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada hastaların %78'inde D vitamini eksikliği gözlemlenildi (serum 25(OH)D <30 ng/mL). Hastaların %18'inde serum 25(OH)D düzeyleri <10 ng/mL olarak ölçülmüştür ve önemli derecede düşüktür.

Böbrek yetmezliği aktif vitamin D düzeylerinde eksikliğe neden olmaktadır. 25(OH)D, 1 α -hidroksilaz ile renal dokularda aktiveleşir. KBY'de 25(OH)D'nin bu aktivasyonu bozulur. Bu hastalar düzenli olarak 1,25(OH)D₃'ü kalsiyum homeostasisini sağlamak ve şiddetli sekonder hiperparatiroidizm riskini azaltmak için kullanılmaktadırlar (Ishimura ve ark., 1999). Wong ve ark. (2002)'lerinin yaptığı çalışmada; parathormon (PTH) seviyelerinin KBY hastalarında 25(OH)D düzeylerine

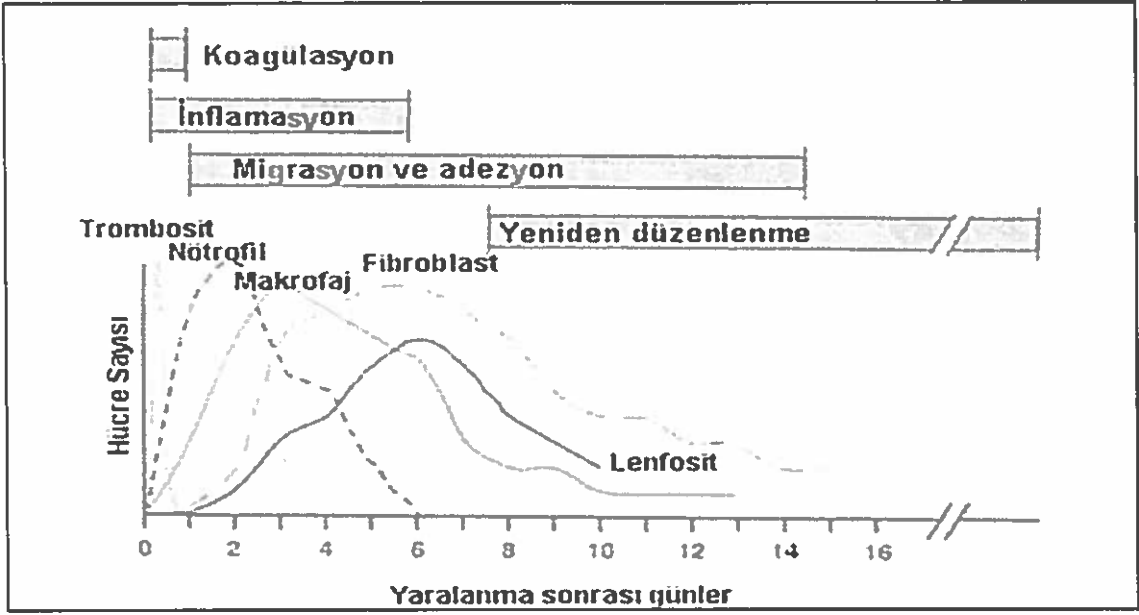
bağlı olduğunu ve 25(OH)D düzeyleri 30 ng/mL'nin üzerinde seyrettiğinde bir plato çizdiğini göstermişlerdir. Bu yüzden KBY hastalarında dolaşımdaki 25(OH)D düzeyinin en az 30 ng/mL olmasının şiddetli hiperparatiroidizm riskini düşürdüğü söylenebilir.

2.2.6.11. Gebelik ve D Vitamini

25(OH)D₃'ün gebe kadınlarda normal aralığı ile ilgili fikir birliği bulunmamakla birlikte 10 ng/mL ve altındaki düzeyler önemli eksiklik, 10-20 ng/mL arası düzeyler hafif eksiklik kabul edilmektedir. Normal düzeyinin >32 ng/mL olması beklenmektedir (Hollis ve Wagner, 2004). Aghajafari ve ark. (2013)'lerinin yaptığı bir meta analiz çalışmasında pre-eklampsi, gestasyonel diyabet ve düşük doğum riskindeki artış VD eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Lundqvist ve ark. (2016)'lerinin İsveç'te yaptığı bir çalışmada gebelerin üçte birinde VD düzeyini 20 ng/mL'nin altında bulmuşlardır. Gebelikte VD düzeyinin hafif yükseldiğini, gebeliğin sonuna doğru pik yaptığını ve doğumla beraber normale döndüğünü söylemişlerdir.

2.3. İNFLAMASYON

İnflamasyon genel manada organizmanın iç ve dış tehlikelerden kendini muhafaza etmek için kullandığı mekanizmadır. İnflamasyon bağışıklık sisteminin virüs, bakteri, mantar gibi biyolojik ajanlara veya toksinlere karşı göstermiş olduğu iltihabi bir reaksiyondur (Terzioğlu, 2004; Collins, 1988). Organizma; inflamatuvar etkeni yok etmek, uzaklaştırmak ve hasar görmüş dokuyu tamir etmek ister. Bu nedenle inflamasyon ve tamir birlikte seyreden savunma mekanizmalarıdır (Kuralay ve Çavdar, 2006). Uyarının etkisi sonucu meydana gelen hasara karşı vücut lokal olarak o bölgede tamir başlatır. Böylelikle o bölgede lokal inflamasyon meydana gelir ve oluşan hasar hiçbir etki bırakmadan temizlenebilir veya sistemik inflamatuvar yanıt gelişebilir (Collins, 1988; Weissman, 1992). Şekil 2.3'te hasardan sonra ortaya çıkan iyileşme hücrelerinin miktarları ve zamanları gösterilmiştir.



Şekil 2.3 İyileşmede görevli hücrelerin ortaya çıkış zamanları (Kuralay ve Çavdar, 2006)

2.3.1. İnflamasyonun Patolojisi

İnflamasyon patolojisi vasküler ve hücresele olaylar olmak üzere ikiye ayrılır (Sessle, 2001; Sies, 1993).

Vasküler olaylar: Vasküler akım ve permeabilite ile ilgili iki önemli değişiklik söz konusudur.

Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler: Arteriollerin birkaç saniyelik vazodilatasyonu oluşur ve erken dönemde ısı ve kızarıklığın artışına sebebiyet verir.

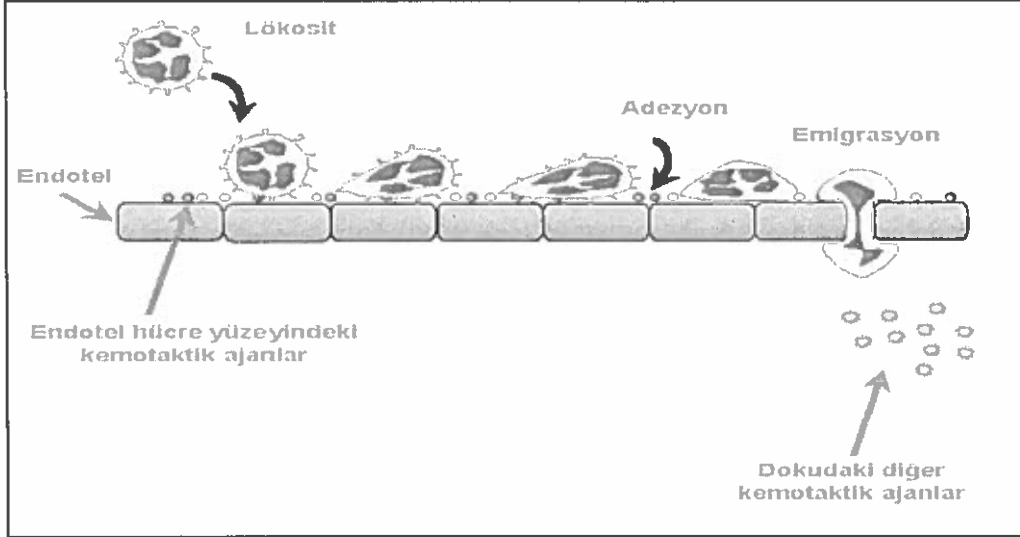
Vasküler permeabilite artışı: Vazodilatasyon ve artmış kan akımı intravasküler hidrostatik basıncı sonucu kapillerden sıvı filtrasyonu artırır.

Hücresele olaylar: Lökositlerin en önemli fonksiyonu incinme yerine göç etmeleridir. Lökosit olayları sırasıyla;

- Marjinasyon ve yuvarlanma
- Adezyon
- Emigrasyon

d) Fagositoz ve intravasküler yıkım

e) Lökosit ürünlerinin ekstrasellüler salınımı



Şekil 2.4 İnflamasyonda lökositlerin durumu (Kuralay ve Çavdar, 2006)

2.3.2. İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

İnflamasyon sırasında hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan birçok aracı molekül açığa çıkmaktadır. İnflamatuvar doku yanıtı oluşturulmasına yardım eden, ilk bulunan medyatör histamin olmakla birlikte, sayıları giderek artmaktadır (Kuralay ve Çavdar, 2006). Tablo 2.5’de kimyasal aracılar gösterilmiştir.

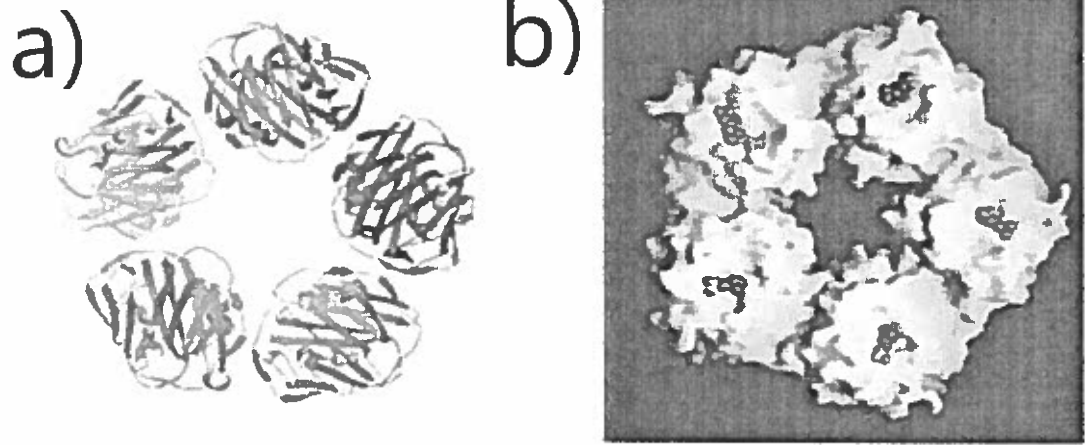
Tablo 2.5 İnflamasyondaki kimyasal medyatörler

1. Vazoaktif aminler
2. Plazma proteazlar
3. Araşidonik asid (AA) metabolitleri
4. Lökosit ürünleri
5. Trombosit aktive eden faktör (TAF)
6. Sitokinler
7. Büyüme faktörleri
8. Diğer medyatörler

2.3.3 C-Reaktif Protein

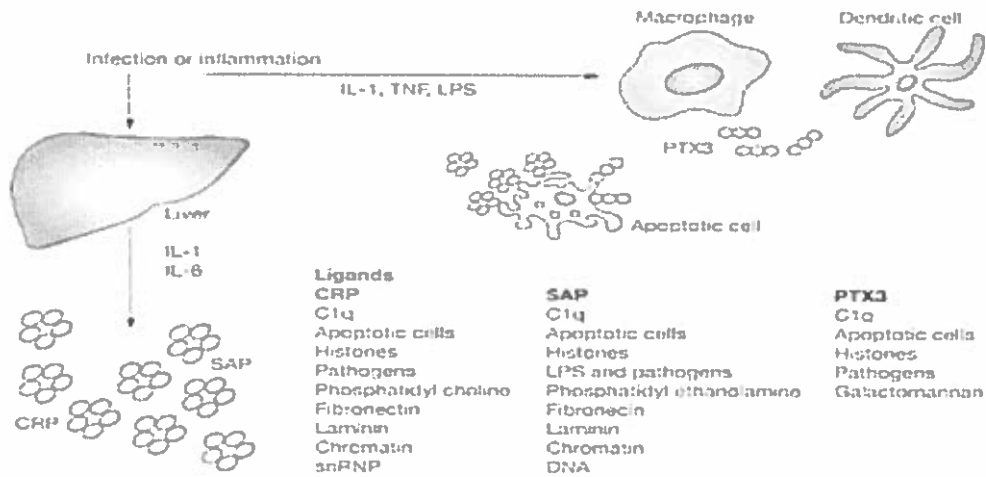
Tillet ve Francis tarafından ilk kez 1930 yılında akut inflamasyonlu hastaların serumlarında *Pneumococcus*'un hücre zarında C (kapsüler) polisakkaritine bağlanan bir madde olarak raporlanmıştır (Bansal ve ark., 2014). 1941 yılında protein olduğu anlaşılmış ve C-reaktif protein (CRP) olarak isimlendirilmiştir (Ramamoorthy ve ark., 2012). C-reaktif protein; omurgalılarda ve birçok omurgasızda homologları olan, inflamasyona karşı sistemik yanıtta katılan pentamerik plazma proteindir. CRP; patojenlerin yüzeyinde bulunan ya da hücre ölümü sırasında salınan diğer spesifik moleküler konfigürasyonlardan farklı olarak inflamasyon için son derece hassas ve spesifik olmayan birçok yaralanma formuna yanıt olarak üretilen bir model tanıma molekülüdür (Bansal ve ark., 2014). CRP karaciğerde sentezlenen, yarı ömrü 4-6 saat olan doku hasarı veya enfeksiyona bağlı inflamasyonda miktarı artan akut-faz reaktanıdır (Mortensen ve Zhong 2000). CRP; molekül ağırlığı 118 kDa olan ve her birinin 206 aminoasidi bulunan glikolize olmayan beş özdeş polipeptidalt ünitesinden oluşmaktadır (Şekil 2.5) (Venugopal ve ark., 2005).

CRP, kanser de dahil olmak üzere birçok hastalıkta yükseldiği için önceleri patolojik bir sekresyon olarak düşünülmüştü ancak hepatik sentezin keşfi, bunun doğal bir protein olduğunu gösterdi. Normalde CRP vücutta ng/mL miktarlarında bulunur ancak doku yaralanması sonrasında 72 saat içinde yüzlerce µg/mL'ye kadar önemli ölçüde artabilir (Bansal ve ark., 2014). CRP'nin plazma düzeyleri sağlıklı insanlarda 1 mg/L düzeylerindedir. Bir uyarı ile karaciğerde yeni CRP sentezi hızla başlar, altı saat civarı düzeyleri 5 mg/L üzerine çıkar ve 24-48 saat sonra da binlerce kat artabilir. Akut-faz yanıtında çabucak yükselip daha sonra kısa sürede eski seviyelerine inmesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi önemli biyolojik özelliklerindedir (Ramamoorthy ve ark., 2012; Dong ve Wright, 1996).



Şekil 2.5 CRP'nin moleküler yapısı ve morfolojisi. a) Her bir protomerin ligand bağlayıcı bölgesinde lektin kıvrımları ve iki kalsiyum atomunu (küreler) gösteren kristal yapı. b) Her bir protomerin ligand bağlayıcı bölgesinde bulunan tek bir fosfokolin molekülünü gösteren üç boyutlu yapı (Pepys ve Hirschfield, 2003).

Akut-faz reaksiyonu, bakteriyel, viral veya parazitik enfeksiyon, mekanik veya termal travma, iskemik nekroz veya malign büyüme gibi organizmanın çeşitli yaralanmalara karşı erken ve oldukça karmaşık bir tepkisini temsil eder. CRP şu anda sistemik inflamasyonun anahtar biyolojik belirleyicisi olarak kabul edilmektedir ve inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenirse delokal olarak arteriyel doku ile de üretilebilir (Bansal ve ark., 2014). CRP; İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler tarafından düzenlenir (Ebersole ve Cappelli, 2000). Kalsiyum iyonunun CRP'nin vücutta etkili olabilmesi için gerekli olduğu da belirtilmektedir (Macintyre ve ark., 1982).



Şekil 2.6 C-reaktif proteinin sentezi (Bansal ve ark., 2014)

CRP hasara uğramış hücrelerin hücre zarlarına bağlanır. Buradan hücre plazmasına geçerek plazmadaki düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ile kompleks oluşturur. Kompleks haline gelen CRP proinflamatuar etki göstererek sitokin ve adezyon moleküllerinin üretimini artırır (Ballantyne, 2009).

1970'li yıllara kadar CRP ölçümünde kalitatif ve kantitatif yöntemler kullanılmıştır. Sonraki yıllarda rate nefelometre, laser nefelometre, turbidometre gibi doğru ve hızlı ölçüm yapan yöntemler kullanılmıştır. Nefelometrik yöntemlerde hasta serumuyla etkileşen anti-CRP molekülü ölçülmektedir ve yarım saat içinde 0,04 mg/L duyarlılıkla CRP düzeyini belirlemektedir (Silverman ve ark., 1986).

CRP son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Minör CRP yükseklikleri belirlemede konvansiyonel CRP ölçüm metotları yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle daha yüksek duyarlılıklı metotlar, çok daha düşük konsantrasyonları belirlemek için önemli hale gelmiştir. Ateroskleroz ile ilişkili CRP düzeyleri, normal CRP ölçümleri ile ölçülen düzeylerden çok daha düşük olduğundan daha yüksek duyarlılıklı ölçümlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) olarak adlandırılan daha hassas ölçüm metotları bulunmuştur (Martin-Du Pan ve Despont, 2002). Koroner kalp hastalığı riskinin belirlenmesinde kullanılabilen, saptama düzeyi <1 mg/L olan duyarlılığı yüksek olan yöntemlerdir (Roberts ve ark., 2000).

Yapılan prospektif çalışmalar, dolaşımdaki bazal hs-CRP'nin, sağlıklı bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü (MI), inme ve periferik arter hastalığı gelişiminde bağımsız ve önemli bir uyarıcı olduğunu göstermiştir (Ridker ve ark., 1997; Ridker, 2003). İnflamatuar sitokinler arasında CRP, kardiyovasküler hastalıklarla bağlantısı en çok incelenmiş sitokindir (Zebrack ve ark., 2002). Amerika'daki Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi (CDC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA), hs-CRP düzeyleri bakımından bireyleri kardiyovasküler risk belirlemede 3 risk grubuna ayırmıştır (Yeh ve Willerson 2003; Shalia ve ark., 2012):

1. hs-CRP düzeyi <1 mg/L (Düşük risk)
2. hs-CRP düzeyi 1-3 mg/L (Orta risk)

3. hs-CRP düzeyi >3 mg/L (Yüksek risk)

2.3.4. Lökosit

Lökositler, [akyuvarlar (WBC)] kronik inflamasyonda sayıları artan nonspesifik inflamasyon belirteçleridir. Akyuvarlar vücuttaki savunma sisteminin gezgin hücreleridir. En önemli özellikleri inflamasyon olan bölgeye giderek orada enfeksiyona karşı hızlı ve etkin bir cevap vermektir (Guyton, 1971). İnsan kanında, normalde 4 000-11 000/ μ L lökosit bulunur (Ganong, 2002). Bir kısmı kemik iliğinde, (granülositler, monositler ve az sayıda lenfosit) bir kısmı da lenfoid dokuda (lenfositler ve plazma hücreleri) meydana gelir. Oluşturulduktan sonra, kan yoluyla vücudun gerekli farklı bölgelerine taşınırlar (Guyton ve Hall, 1996). Sitoplazmalarındaki granüllerin tipine göre iki grup lökosit vardır (Tablo 2.6): granülositler (çok çekirdekli lökositler) ve agranülositler (tek çekirdekli lökositler). Granülositler de kendi içinde iki tip granül içerir. Kullanılan boyanın asidik veya nötral bileşenlerini bağlayan granüller spesifik (özgül) granüller olarak adlandırılır. Bazik boyalar ile boyandığında mor renkte boyanan granüller ise azürafilik granüller olarak adlandırılır (Junqueira ve ark., 1992).

Tablo 2.6 Lökositlerin sınıflandırması

LÖKOSİTLER	
Granülositler (Çok çekirdekli)	Agranülositler (Tek çekirdekli)
-Polimorfonükleer nötrofiller (%62)	- Monositler (%5,3)
- Polimorfonükleer eozinofiller (%2,3)	- Lenfositler (%30)
- Polimorfonükleer bazofiller (%0,4)	- Plazma hücreleri (Çok az)

Granülositler ve monositler fagositoz yaparak zararlı organizmalara karşı vücudu korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinin görevi ise bağışıklık sistemi ile ilişkilidir. Lökositlerin kemik iliğinde oluşmaları özellikle granülositler, gerek duyulup dolaşım sistemine geçinceye kadar kemik iliğinde depo edilir. Bunlar tüm kanda dolaşan granülositlerin yaklaşık üç katı kadardır. Kemik iliğinden kana salındıktan itibaren dolaşım kanı içerisinde granülositlerin ömrü 4-8 saat, dokularda ise 4-5 gündür. Ciddi derecede doku enfeksiyonlarında toplam yaşam süresi birkaç saate kadar düşer (Guyton ve Hall, 1996).

Monositler ise kapillar zardan dokulara geçmeden önce dolaşımında 10-20 saat kadar kalırlar. Doku makrofajları, dokulardaki enfeksiyonlara karşı doku makrofaj sisteminin temelini oluşturarak sürekli savunma sağlarlar. Lenfositler, lenfatik drenaj ile lenf düğümleri ve diğer lenfoid dokulardan sürekli dolaşıma katılırlar. Ardından diapedez ile birkaç saat sonra dokulara geçerler. Daha sonra tekrar lenfe girip lenfoid dokuya veya kana tekrar tekrar dönerler. Böylece lenfositlerin tüm vücutta sürekli dolaşımı mevcuttur. Vücudun lenfositlere olan gereksinimine göre bu hücreler haftalar, aylar hatta yıllarca yaşamlarını sürdürebilirler (Guyton ve Hall, 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma popülasyonu

Çalışma Sağlık Bakanlığı Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 09.08.2017-08.09.2017 tarihleri arasında yapıldı. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 24.07.2017 Tarih ve 24237859-461 sayılı kurul kararı ile alındı. Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden 10.06.2016 tarih ve 42991614/106.01 sayılı yazı ile çalışmanın hastanede yapılmasına ilişkin izin alındı. Polikliniklerden 25(OH) D vitamini istemi yapılmış ve kan alma sekreterliğine başvurmuş erişkin kişilere çalışmanın amacı anlatıldı ve onam formu imzalatılarak sigara kullanımına ve özgeçmişe ilişkin anket yapıldı. Bu gönüllüler arasından Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi'nden (LBYS) C-reaktif protein ve tam kan sayımı istenmiş olanlar seçilerek ön tanı/tanıları gözden geçirildi. D vitamini düzeyi, C-reaktif protein ve lökosit sonuçlarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı (Kalp-damar hastalıkları, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, sindirim sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, psikoz, kas-iskelet sistemi problemleri, hormonal hastalıklar, böbrek yetmezliği, vitamin ve mineral yetersizlikleri) olanlar, D vitamini takviyesi alan, hamile olan ve 18 yaşının altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. 34 erkek ve 76 kadın olmak üzere toplam 110 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Mevsimsel D vitamini düzeyi değişikliklerinden etkilenmemek için çalışmanın veri toplanması ve anket bölümü bir aylık zaman diliminde (09.08.2017-08.09.2017) tamamlandı.

3.2. Sonuçları LBYS'den alınan parametrelerin ölçüm cihaz ve prensipleri

Serum D Vitamini ölçümü Roche marka Cobas e602 model (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, İsviçre) immünoanalizör cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) Vitamin D total II marka reaktif kullanılarak; serum C-reaktif protein ölçümü Roche marka Cobas c702 model (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, İsviçre) otoanalizöründe fotometrik yöntem ile Cobas CRPL3 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) marka reaktif kullanılarak çalışılmıştır. Tam kan sayımı Sysmex marka XN-2000 Model

(Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) otomatize hemogram analizöründe lazer floresans akış sitometrisi teknolojisi ile yapılmıştı.

3.2.1. Serumda vitamin D ölçüm yönteminin prensibi

Serum D Vitamini ölçüm yöntemi, rutenyum kompleksi ile etiketlenmiş Vitamin D binding proteinin (VDBP) 25-hidroksivitamin D₃ ve 25-hidroksivitamin D₂'ye bağlanması esasına dayanır.

Testte yarışmalı immünoassay metodu kullanılmaktadır. Toplam çalışma süresi 27 dakikadır.

3.2.2.Serumda CRP ölçüm yönteminin prensibi

Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik yöntemdir.

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler MedCalc (MedCalc Software, Broekstraat, Mariakerke, Belgium) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Gaussian dağılım gösteren değişkenler ortalama±SD; non-gaussian dağılım gösteren değişkenler medyan (25.persentil–75.persentil) olarak gösterildi. Dağılımı normal olan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student's T testi, dağılımı normal olmayan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayısı (r_s) veya Pearson korelasyon katsayısı (r) ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık p< 0,05 (two-tailed) düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Sigara içen ve içmeyen grupta tanımlayıcı veriler Tablo 4.1’de gösterildi. Sigara içen 40 olgunun yaş ortalaması $37,7\pm 12,3$ (aralık: 19-62) yıl olup, 22’si (%55) kadın, 18’i erkekti (%45). Olguların ortalama sigara içme yılı $16,4\pm 12,7$ (aralık: 1-50) yıl, başvuru sırasında kullandıkları günlük sigara sayısı ortalama $13,4\pm 6,6$ (aralık: 1-20) adet, açık havada kalma süreleri $4,8\pm 3,2$ (aralık: 1-12) saat idi. Sigara içmeyen 70 olgunun yaş ortalaması $37,4\pm 13,8$ (aralık: 18-70) yıl olup, açık havada kalma süreleri $4,2\pm 3,1$ (aralık: 1-12) saat idi.

Tablo 4.1 Sigara içen (N=40) ve içmeyen grupta (N=70) tanımlayıcı veriler

	Sigara içen grup			Sigara içmeyen grup		
	Ort±SD	MİN	MAKS	Ort±SD	MİN	MAKS
Yaş (yıl)	37,7±12,3	19,0	62,0	37,4±13,8	18	70
BMI	26,0±5,4	15,8	43,9	27,1±5,8	17,4	46,6
İçilen Yıl	16,4±12,7	1,0	50,0	-	-	-
İçilen adet/gün	13,4±6,6	1,0	20,0	-	-	-
Açık havada kalma süresi (saat/gün)	4,8±3,2	1,0	12,0	4,2±3,1	1	12

Tablo 4.2 Sigara içen ve içmeyen grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Sigara içmeyenler (N=70)	Sigara içenler (N=40)	p
Yaş (yıl)	37,4±13,8	37,7±12,3	= 0,902
BMI	27,1±5,8	26,0±5,4	= 0,339
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,6 (5,7-8,1)	7,7 (6,8-10,0)	= 0,001
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,6 (3,1-4,6)	4,5 (3,7-5,8)	= 0,001
Nötrofil (%)	55,0 (51,0-60,0)	58,0 (52,0-64,0)	= 0,097
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,2 (1,9-2,7)	2,5 (1,9-3,1)	= 0,088
Lenfosit (%)	36,0 (30,0-38,0)	32,0 (27,0-36,0)	= 0,172
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	257,0 (218,0-304,0)	247,0 (221,0-313,0)	= 0,785
MPV (fL)	10,2 (9,7-10,8)	10,3 (9,8-11,3)	= 0,224
NLR	1,64 (1,32-2,07)	1,81 (1,50-2,36)	= 0,146
PLR	116,9 (96,2-138,6)	99,9 (86,5-136,5)	= 0,074
CRP (mg/dL)	0,14 (0,07-0,39)	0,13 (0,07-0,48)	= 0,604
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	23,0 (16,0-29,0)	24,4 (17,0-35,6)	= 0,142

Sigara içen (N=40) ve içmeyen (N=70) grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmaları Tablo 4.2’de gösterildi. Sigara içen ve içmeyen grupların yaş ortalamaları, vücut kitle indeksi (BMI), nötrofil yüzdesi, lenfosit sayı ve yüzdesi, trombosit (PLT) sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), CRP ve 25(OH) Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sigara içen grupta lökosit ve nötrofil sayıları için medyan değerleri içmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Sigara içen (N=22) ve içmeyen (N=54) kadınların demografik ve laboratuvar verileri ve karşılaştırmaları Tablo 4.3’te gösterildi. Sigara içen ve içmeyen kadınların yaş, BMI, lökosit, lenfosit ve trombosit (PLT) sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit-lenfosit oranı (PLR), CRP ve 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak nötrofil sayıları ve yüzde değerleri ve nötrofil-lenfosit oranına (NLR) ait medyan değerleri sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken; lenfosit yüzde değerlerine ait medyan değerleri sigara içen grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük idi.

Tablo 4.3 Sigara içen ve içmeyen kadınların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Sigara İçmeyen Kadınlar (N=54)	Sigara İçen Kadınlar (N=22)	p
Yaş (yıl)	34,4±12,2	35,6±10,7	= 0,698
BMI	26,7±6,1	25,4±4,8	= 0,389
WBC (x10 ³ /µL)	6,7 (5,8-8,0)	7,2 (6,4-9,7)	= 0,100
Nötrofil (x10 ³ /µL)	3,6 (3,1-4,6)	4,6 (3,6-6,1)	= 0,011
Nötrofil (%)	55,0 (52,0-61,0)	62,0 (55,0-65,0)	= 0,005
Lenfosit (x10 ³ /µL)	2,2 (1,9-2,6)	2,0 (1,8-2,8)	= 0,932
Lenfosit (%)	33,0 (30,0-38,0)	30,0 (25,0-34,0)	= 0,031
PLT (x10 ³ /µL)	257,0 (225,0-309,0)	258,0 (201,0-341,0)	= 0,922
MPV (fL)	10,2 (9,9-10,8)	10,5 (9,9-11,7)	= 0,171
NLR	1,65 (1,34-2,07)	2,10 (1,63-2,64)	= 0,017
PLR	117,1 (100,9-149,3)	121,4 (93,2-161,5)	= 0,936
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,44)	0,12 (0,07-0,37)	= 0,792
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	19,9 (15,0-25,8)	22,9 (15,4-48,4)	= 0,227

Sigara içen (N=18) ve içmeyen (N=16) erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmaları Tablo 4.4’te gösterildi. Sigara içen ve içmeyen erkeklerin

yaş, BMI, nötrofil ve lenfosit yüzdesi, trombosit (PLT) sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), CRP ve 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları için medyan değerleri sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tablo 4.4. Sigara içen ve içmeyen erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Sigara İçmeyen Erkekler (N= 16)	Sigara İçen Erkekler (N=18)	p
Yaş (yıl)	47,4±14,3	40,3±13,8	= 0,150
BMI	28,4±5,1	26,7±6,0	= 0,382
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,6 (5,6-8,3)	8,0 (7,5-10,2)	= 0,013
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,7 (3,0-4,2)	4,4 (3,8-5,3)	= 0,031
Nötrofil (%)	53,0 (48,0-58,0)	54,1 (48,0-59,0)	= 0,704
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,1(2,0-2,8)	2,9 (2,4-3,3)	= 0,022
Lenfosit (%)	35,0 (28,0-41,0)	33,3 (30,0-38,0)	= 1,000
PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	236,0 (203,0-285,0)	242,0 (222,0-274,0)	= 0,679
MPV (fL)	10,0 (9,4-10,7)	10,3 (9,8-10,6)	= 0,467
NLR	1,49 (1,17-2,07)	1,63 (1,33-1,92)	= 0,905
PLR	100,3 (90,7-133,1)	89,3 (66,3-107,0)	= 0,059
CRP (mg/dL)	0,21 (0,09-0,31)	0,20 (0,09-1,06)	= 0,523
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	29,8 (24,9-37,0)	28,5 (19,8-35,3)	= 0,370

Sigara içen kadın (N=22) ve erkeklerin (N=18) demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında erkek ve kadınların yaş ortalamaları, BMI'leri, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit (PLT) sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), CRP ve 25(OH) D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak nötrofil yüzdesi, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) için medyan değerleri sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Sigara içen kadın ve erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	KADIN N=22	ERKEK N=18	p
Yaş (yıl)	35,6±10,7	40,3±13,8	= 0,241
BMI	25,4±4,8	26,7±6	= 0,469
WBC (x10 ³ /μL)	7,2 (6,4-9,7)	8,0 (7,5-10,2)	= 0,115
Nötrofil (x10 ³ /μL)	4,6 (3,6-6,1)	4,4 (3,8-5,3)	= 0,664
Nötrofil (%)	61,8 (55,3-65,4)	54,1 (49,8-58,9)	= 0,004
Lenfosit (x10 ³ /μL)	2,1 (1,8-2,8)	2,9 (2,3-3,3)	= 0,030
Lenfosit (%)	30,0 (24,9-33,8)	33,3 (30,4-38,2)	= 0,028
PLT (x10 ³ /μL)	257,5 (200,8-341,3)	242,0 (221,5-274,0)	= 0,497
MPV (fL)	10,5 (9,9-11,7)	10,3 (9,8-10,6)	= 0,169
NLR	2,10 (1,62-2,64)	1,63 (1,33-1,92)	= 0,011
PLR	121,4 (93,2-161,5)	89,3 (66,3-107,0)	= 0,005
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,37)	0,20 (0,09-1,06)	= 0,124
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	22,9 (15,4-48,4)	28,5 (19,7-35,2)	= 0,480

Tablo 4.6. Sigara içmeyen kadın ve erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	KADIN N=54	ERKEK N=16	p
Yaş (yıl)	34,4±12,2	47,4±14,3	= 0,001
BMI	26,7±6,1	28,4±5,1	= 0,310
WBC (x10 ³ /μL)	6,7 (5,8-8,0)	6,6 (5,6-8,3)	= 0,972
Nötrofil (x10 ³ /μL)	3,6 (3,1-4,6)	3,7 (3,0-4,2)	= 0,727
Nötrofil (%)	55,2 (51,5-60,6)	53,0 (47,7-58,0)	= 0,184
Lenfosit (x10 ³ /μL)	2,2 (1,9-2,6)	2,1 (2,0-2,8)	= 0,839
Lenfosit (%)	33,4 (30,0-38,0)	35,0 (27,8-41,0)	= 0,484
PLT (x10 ³ /μL)	257,0 (224,8-308,5)	236,0 (203,0-285,0)	= 0,208
MPV (fL)	10,2 (9,8-10,8)	9,9 (9,4-10,7)	= 0,246
NLR	1,65 (1,34-2,07)	1,49 (1,17-2,07)	= 0,371
PLR	117,1 (100,9-149,3)	100,3 (90,7-133,1)	= 0,251
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,44)	0,21 (0,09-0,31)	= 0,576
25(OH) D Vitamini(ng/mL)	19,9 (14,8-25,8)	29,8 (24,9-37,0)	= 0,003

Sigara içmeyen kadın (N=54) ve erkeklerin (N=16) demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında erkek ve kadınların BMI'leri, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve yüzdesi, lenfosit sayısı ve yüzdesi, trombosit (PLT) sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve CRP düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Erkeklerin Yaş ortalamaları ve 25(OH) D vitamini düzeyi, kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. (p=0,001; p=0,003). (Tablo 4.6)

Toplam olguların serum 25(OH) D vitamini medyan değeri 23,00 ng/mL (Aralık:7,77 - 68,99 ng/mL) idi. Olgular D vitamini düzeylerine göre D vitamini eksikliği (Aralık: 0,00-9,99 ng/mL), D vitamini yetersizliği (Aralık: 10,00-19,99 ng/mL) ve yeterli D vitamini düzeyi (≥ 20 ng/mL) olarak üç gruba ayrıldığında; toplam olguların % 1,8'inde D vitamini eksikliği (N=2), % 38,2'sinde D vitamini yetersizliği (N=42) vardı. Toplam Olguların % 60'ında (N=66)ise D vitamini yeterli düzeydeydi. Erkek olgularda D vitamini eksikliği görülmez iken, % 20,6'sında D vitamini yetersizliği (N=7) vardı. Erkek Olguların % 79,4'ünde (N=27) ise D vitamini yeterli düzeydeydi. Kadın olguların % 2,6'sında D vitamini eksikliği (N=2), % 46,1'inde D vitamini yetersizliği (N=35) vardı. Kadın olguların % 51,3'ünde (N=39) ise D vitamini yeterli düzeydeydi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Toplam olguların erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ve toplam gönüllü grubunda kategorize edilmiş 25(OH) D vitamini düzeylerinin yüzde dağılımları

	0,00-9,99 ng/mL N (%)	10,00-19,99 ng/mL N (%)	$\geq 20,00$ ng/mL N (%)	p
Erkek (N=34)	0 (% 0)	7 (% 20,6)	27 (% 79,4)	0,019
Kadın (N=76)	2 (% 2,6)	35 (% 46,1)	39 (% 51,3)	
Toplam Olgular (N=110)	2 (% 1,8)	42 (% 38,2)	66 (% 60,0)	

Sigara içen olguların 25(OH) D vitamini medyan değeri 24,4 ng/mL (Aralık: 17-35,6 ng/mL) idi. Olgular 25(OH) D vitamini düzeylerine göre D vitamini eksikliği (Aralık: 0,00-9,99 ng/mL), D vitamini yetersizliği (Aralık: 10,00-19,99 ng/mL) ve yeterli D vitamini düzeyi (≥ 20 ng/mL) olarak üç gruba ayrıldığında; % 2,5'inde D vitamini eksikliği (N=1), % 32,5'inde D vitamini yetersizliği (N=13) vardı. Olguların % 65'inde (N=26) ise D vitamini yeterli düzeydeydi (Tablo 4.8). Sigara içen olgularda, 25(OH) D vitamini düzeyleri açısından iki cins arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,480). (Tablo 4.5)

Sigara içmeyen olguların serum 25(OH) D vitamini medyan değeri 23,0 (Aralık: 16-29 ng/mL) idi. Olgular 25(OH) D vitamini düzeylerine göre D vitamini eksikliği (Aralık: 0,00-9,99 ng/mL), D vitamini yetersizliği (Aralık: 10,00-19,99 ng/mL) ve yeterli D vitamini düzeyi (≥ 20 ng/mL) olarak üç gruba ayrıldığında; % 1,43'ünde D vitamini eksikliği (N=1), % 41,43'ünde D vitamini yetersizliği (N=29) vardı. Olguların % 57,14'ünde (N=40) ise D vitamini yeterli düzeydeydi (Tablo 4.8). Sigara içmeyen olgularda 25(OH) D vitamini düzeylerini etkileyen etkenler incelendiğinde, cinsiyete göre D vitamini düzeyi açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,003$). Sigara içmeyen erkeklerin D vitamini düzeyi, içmeyen kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.8. Sigara içen ve içmeyen olgularda kategorize edilmiş 25(OH) D Vitamini düzeylerinin yüzde dağılımları

	Sigara içen olgular		Sigara içmeyen olgular	
	Erkek N=18	Kadın N=22	Erkek N=16	Kadın N=54
25 (OH) vitamin D (ng/mL); Medyan (%25-%75)	28,5 (19,8-35,3)	22,9 (15,4-48,4)	29,8 (24,9-37)	19,9 (15-25,8)
Kategorize edilen 25(OH) vitamin D düzeyleri				
0,00-9,99 ng/mL, N (%)	N=0	N=1 (% 4,5)	N=0	N=1 (% 1,9)
Medyan (%25-%75)		7,7		9,4
10,00-19,99 ng/mL, N (%)	N=5 (% 27,8)	N=8 (% 36,4)	N=2 (% 12,5)	N=27 (% 50)
Medyan (%25-%75)	16,9 (15,4-20)	15,3 (13,5-17,2)	12,5	15,6 (13,7-17,8)
≥ 20 ng/mL, N (%)	N=13 (% 72,2)	N=13 (% 59,1)	N=14 (% 87,5)	N=26 (% 48,1)
Medyan (%25-%75)	28,9 (26,6-36)	33,6 (23,1-59,1)	31,3 (26-37,4)	25,8 (22,9-33,6)

Yapılan korelasyon analizleri (Tablo 4.9) ile sigara içmeyenlerin oluşturduğu tüm grupta 25(OH) D Vitamini düzeyleri ile açık havada kalma süreleri arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede korelasyon ($r_s=0,249$; $p=0,038$) saptandı. Sigara içen erkekler grubunda 25(OH) vitamin D düzeyleri ile lökosit sayıları arasında negatif yönde orta derecede korelasyon ($r_s=0,564$; $p=0,015$) saptandı. Sigara içen tüm grupta 25(OH) D

Vitamini düzeyleri ile lenfosit yüzde değerleri arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede korelasyon ($r_s = 0,322$; $p=0,043$) saptandı.

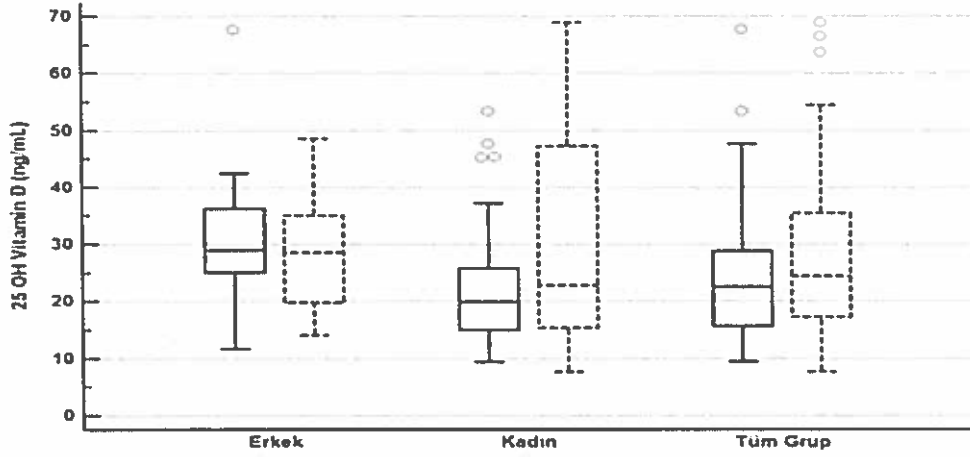
Tablo 4.9 Sigara içen ve içmeyen kadın/erkek/tüm gruplarda 25(OH) D Vitamini düzeyleri ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri

	Sigara içmeyenler		Sigara içenler		
	r_s	p	r_s	p	
Erkekler	Yaş	0,461	0,072	0,352	0,152
	BMI	-0,347	0,188	0,055	0,829
	WBC	-0,152	0,575	-0,564	0,015
	Nötrofil	-0,032	0,905	-0,354	0,150
	Nötrofil (%)	0,126	0,641	-0,123	0,627
	Lenfosit	-0,296	0,266	-0,193	0,443
	Lenfosit (%)	-0,091	0,737	0,284	0,254
	PLT	-0,184	0,495	-0,230	0,358
	MPV	-0,151	0,578	0,294	0,236
	NLR	0,065	0,812	-0,245	0,328
	PLR	0,074	0,787	-0,042	0,868
	CRP	-0,443	0,086	0,195	0,438
	Açık havada kalma süreleri	0,206	0,445	0,218	0,384
	Sigara içme süreleri			-0,086	0,734
	Günlük sigara içme adedi			-0,240	0,338
Kadınlar	Yaş	-0,176	0,202	-0,251	0,260
	BMI	0,002	0,990	0,049	0,828
	WBC	-0,166	0,231	-0,159	0,481
	Nötrofil	-0,080	0,567	-0,307	0,164
	Nötrofil (%)	0,132	0,342	-0,386	0,076
	Lenfosit	-0,245	0,074	0,042	0,852
	Lenfosit (%)	-0,021	0,881	0,330	0,133
	PLT	-0,112	0,422	-0,110	0,626
	MPV	0,155	0,267	0,235	0,292
	NLR	0,079	0,572	-0,335	0,128
	PLR	0,091	0,513	-0,178	0,428
	CRP	-0,176	0,202	0,057	0,803
	Açık havada kalma süreleri	0,245	0,074	0,130	0,564
	Sigara içme süreleri			0,096	0,672
	Günlük sigara içme adedi			0,122	0,589
Tüm Grup	Yaş	0,037	0,762	0,032	0,842
	BMI	0,016	0,892	0,058	0,722
	WBC	-0,149	0,218	-0,219	0,174
	Nötrofil	-0,104	0,391	-0,286	0,74
	Nötrofil (%)	0,035	0,773	-0,313	0,049
	Lenfosit	-0,193	0,109	0,027	0,867
	Lenfosit (%)	0,037	0,761	0,322	0,043
	PLT	-0,123	0,309	-0,124	0,447
	MPV	0,047	0,702	0,184	0,257
	NLR	-0,002	0,987	-0,305	0,055
	PLR	0,028	0,820	-0,092	0,235
	CRP	-0,198	0,100	0,153	0,347
	Açık havada kalma süreleri	0,249	0,038	0,145	0,372
	Sigara içme süreleri			-0,012	0,942
	Günlük sigara içme adedi			0,093	0,569

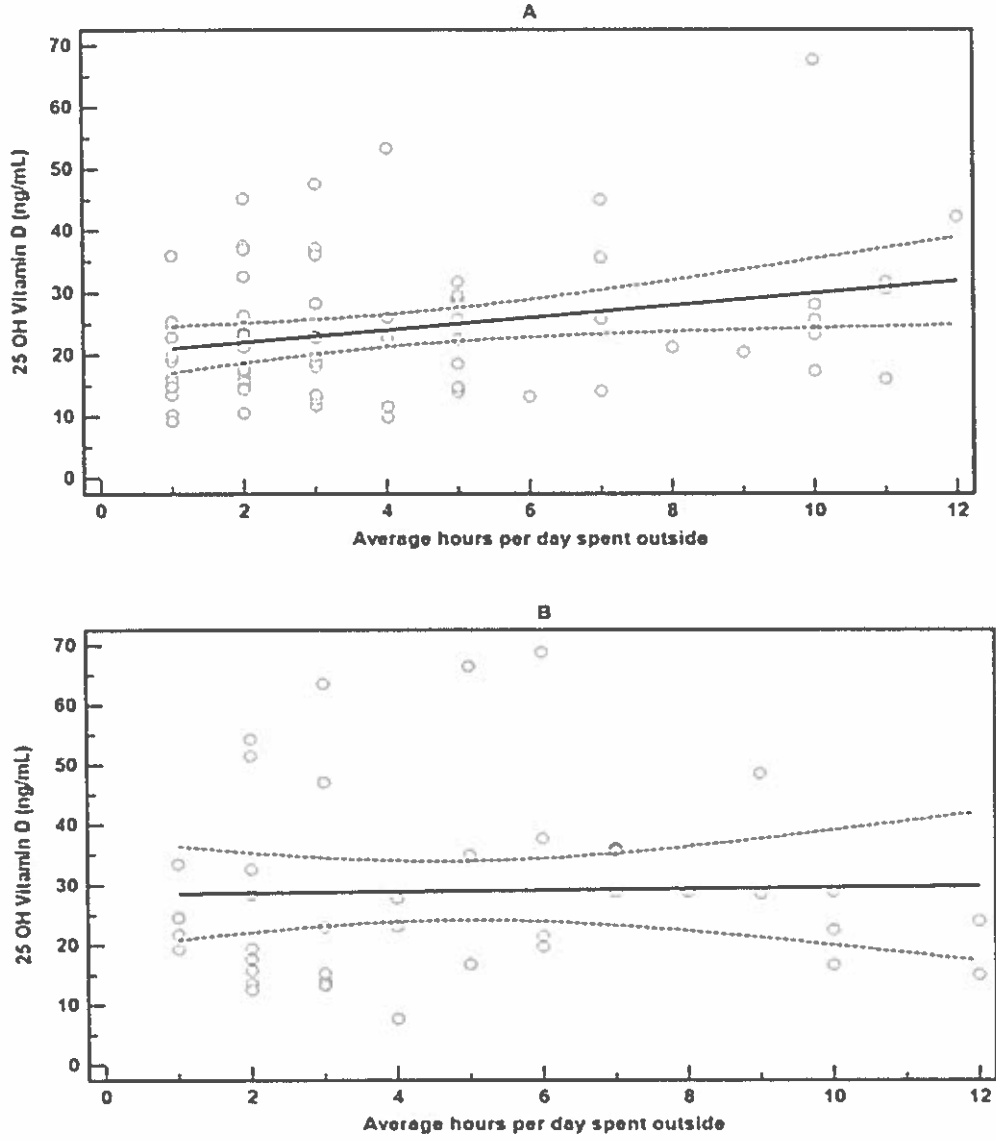
r: Pearson korelasyon katsayısı

r_s : Spearman korelasyon katsayısı

Erkek/Kadın/Tüm gruplarda sigara içen ve içmeyenler'in 25(OH) D vitamini düzeyleri için Box-Plot çizimleri Şekil 4.1'de; sigara içmeyenler (A) ve içenlerde (B) açık havada ortalama kalma süreleri ile 25(OH)D Vitamini düzeyleri arasındaki ilişkileri gösteren scatter-plot çizimleri Şekil 4.2'de gösterildi.



Şekil 4.1 Erkek/Kadın/Tüm gruplarda sigara içen (kesikli çizgi ile gösterilmiştir) ve içmeyenler (düz çizgi ile gösterilmiştir)'in 25(OH) D vitamini düzeyleri için Box-Plot çizimleri



Şekil 4.2 Sigara içmeyenler (A) ve içenlerde (B) açık havada ortalama kalma süreleri (average hours per day spent outside) ile 25(OH) D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkileri gösteren scatter-plot çizimleri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik (en az 1 yıldır) sigara kullanan ve hiç sigara kullanmayan gönüllülerde serum 25(OH) D vitamini ve C-reaktif protein düzeyleri, lökosit sayısı, nötrofil ve lenfosit sayı ve yüzdeleri, trombosit sayıları, ortalama trombosit volümü (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranlarını (PLR) karşılaştırdık. Ayrıca 25(OH)D vitamini düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyonlarını araştırdık. Araştırmamızda 76 kadın (% 69) ve 34 erkek (% 31) olmak üzere toplam 110 gönüllüye sigara kullanımına ve hastalık özgeçmiş bilgilerine yönelik anket uyguladık. Bu gönüllülerden 70'i sigara kullanmayan ve 40'ı kronik olarak sigara kullanan bireyler olup yaş ortalamaları ve BMI'leri arasında anlamlı fark bulunmaması, bu demografik verilerin yol açabileceği değişimlerin önüne geçilmesini sağlamıştır.

Brot ve ark. (1999)'larının Danimarka'da hormon replasman tedavisi almayan perimenopozal dönemde bulunan 45-58 yaşları arasındaki 510 kadında yaptığı çalışmada, sigara kullanan grupta 25(OH) vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri ve intakt PTH düzeyleri kullanmayan gruba göre sırasıyla %10 ve %20 daha düşük bulunduğu bildirildi. Bu araştırmacılar, kalsiyum ve VD alımı, alkol ve kahve tüketimi, güneşlenme ve fiziksel egzersiz gibi potansiyel yaşam tarzı etkilerini saptamak için çoklu regresyon analizleri yaptıklarını ve sigaranın, VD ve kalsiyum metabolizması üzerinde, diğer karıştırıcı yaşam tarzı faktörleri ile açıklanması mümkün olmayan bir etkiye sahip olduğunu rapor ettiler. Çalışmamızda kadın grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından fark bulamadık. Kadın grubundaki vitamin D sonuçlarımız Brot ve ark'nın (1999) sonuçları ile çelişkili bulunmuştur. Kadın grubumuzun yaş ortalamasının bu çalışmadakilerden daha genç olması ve alkol ve kahve tüketimi, güneşlenme ve fiziksel egzersiz gibi elimine edemediğimiz yaşam tarzı farklılıkları bu uyumsuzluğun nedeni olabilir. Ayrıca, Brot ve ark'nın (1999) çalışmasındaki olgu sayısı ile karşılaştırdığımızda olgu sayımızın görece daha düşük olması çalışmamızın bir kısıtı olarak değerlendirilebilir.

Lamberg-Allardt ve ark. (2001)'lerinin Güney Finlandiya'da 328 sağlıklı yetişkinde (31-43 yaş) yaptıkları çalışmada; Kuzey Avrupa'da kışın sağlıklı genç erişkinlerde düşük serum 25(OH)D vitamini ve yüksek serum intakt paratiroid hormonu (iPTH) konsantrasyonlarının prevalansını saptamak ve bu değişkenlerin belirleyicilerini

karakterize etmek üzere intakt PTH, VD, kalsiyum (Ca), fosfor düzeylerini ve BMI'i değerlendirmişler ve BMI ile vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki bulamadıklarını ancak sigara kullanımını serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile negatif yönde ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, BMI, sigara kullanımının süresi, günlük içilen sigara sayısı ile serum 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında korelasyon bulamadık. Bu bulgularımız, Lamberg-Allardt ve ark. (2001)'larının sigara kullanımının serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile negatif yönde ilişkili olduğu yönündeki bulguları ile çelişkili iken; BMI'e ilişkin bulgumuz Lamberg-Allardt ve ark. (2001)'larının bulguları ile uyumludur.

Cutillas-Marco ve ark. (2012)'ları, 177 sağlıklı insanda yaptıkları çalışmada; demografik verileri, güneş ışığı ve korunma alışkanlıkları ile tahmini D vitamini alımı ile ilgili parametreleri analiz etmiş ve serum 25(OH)D vitamini, kalsiyum, fosfor ve iPTH düzeylerini ölçmüşler ve Vitamin D düzeylerinin gençlerde ve güneşe daha fazla maruz kalanlarda daha yüksek bulunduğunu ve sigara içmenin artmış VD eksikliği riski ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen grupların yaşları arasında fark olmadığı için VD düzeyleri açısından yaşa göre karşılaştırma yapamadık. Açık havada kalma süresi ile VD düzeyleri arasında sigara içmeyen grupta pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon bulurken, sigara içen grupta ise herhangi bir korelasyon bulamadık. Sigara içmeyen gruptaki bu bulgumuz Cutillas-Marco ve ark. (2012)'larının sağlıklı 177 insandaki güneşe daha fazla maruz kalanlarda daha yüksek vitamin D bulunduğu bulgusu ile uyumludur. Sigara içen gruba ilişkin bu bulgumuz, açık havada kalma süresi uzun olsa bile sigara kullanımının Vitamin D'nin kutanöz üretimini olumsuz yönde etkilediği kanaatini doğurmuştur.

Kassi ve ark. (2015)'ları yaptıkları çalışmada sağlıklı genç/orta yaşlı 181 erkekte 25(OH)D vitamini yetersizliğinin prevalansını ve kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik belirteçleri, yaş, BMI, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve diyetle kalsiyum alımı gibi demografik ve yaşam tarzı parametreleri ile ilişkisini araştırmışlar ve toplam grupta 25(OH)D vitamini ile sigara kullanımı arasında güçlü bir ilişki bulduklarını bildirmişlerdir. 25(OH)D vitamini düzeyinin, sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla yaklaşık 4,3 ng/dL daha düşük olduğunu, bu değerin 40-50 yaş alt grubunda 9,2 ng/mL'ye yükseldiğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada kullanılan Multinomial lojistik regresyon modeli, sigara içiminin gençlerde (20-29 yaş arası), D vitamini eksikliği

olasılığını aynı yaş grubundaki sigara içmeyenlere göre %58 oranında arttığını göstermiştir. Sonuç olarak sigara içmenin D vitamini eksikliğine sahip olma olasılığını önemli ölçüde arttırması nedeni ile sigara içmenin serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin önemli bir belirleyicisi olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda her iki cinsten ve toplam olgularda sigara içen ve içmeyenler arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından fark bulamadık. Ayrıca ne kadın ne erkek ne de toplam grupta sigara içme süreleri ve günlük içilen sigara sayısı ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında bir korelasyon bulamadık. Bulgularımız Kassi ve ark. (2015) bulguları ile çelişkili olup bu farklılık demografik ve yaşam tarzı parametrelerindeki farklılardan kaynaklanabilir.

Jiang ve ark. (2016)'ları D vitaminine doğal yollardan maruz kalan toplum temelli bir örnekleme avantajından yararlanarak yaptıkları çalışmada; 2009'dan 2011'e kadar 50 yaş üzeri 612 Çinli erkekte, sigara içme durumunun serum D vitamini düzeyi ile ilişkisini incelediler. Erkekleri; hiç sigara kullanmamış, daha önce kullanmış ve mevcut kullananlar olarak üç gruba ayırdılar. D vitamini düzeyinin sırasıyla hiç sigara kullanmamış olanlar, önceden sigara kullananlar ve mevcut sigara kullananlara doğru giderek azaldığını bildirdiler. Hiç sigara kullanmayanlara kıyasla, mevcut sigara kullananlarda serum D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu ve günlük sigara içme sayısının artmasıyla D vitamini konsantrasyonlarının azaldığını bildirdiler. Sigarayı bırakma süresinin daha uzun olması daha yüksek D vitamini düzeyleri ile ilişkiliydi. Sonuç olarak mevcut sigara kullananların hiç sigara kullanmayanlara göre daha düşük D vitamini düzeyleri olduğunu ve bu ilişkinin bir doz-yanıt paterni gösterdiğini rapor ettiler. Çalışmamızda her iki cinsten ve toplam olgularda sigara içen ve içmeyenler arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından fark bulamadık. Ayrıca ne kadın ne erkek ne de toplam grupta sigara içme süreleri ve günlük içilen sigara sayısı ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında bir doz-yanıt paternine işaret edebilecek korelasyon bulamadık. Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının (37,7±12,3 yıl) Jiang ve ark. (2016)'larının grubunun yaş ortalamasından (50 yaş ve üzeri) farklı olması farklı bulguların nedenlerinden biri olabilir. Yine bu çalışmadaki olgu sayısı ile karşılaştırdığımızda olgu sayımızın görece daha düşük olması çalışmamızın bir kısıtı olarak değerlendirilebilir.

Şengezer ve ark. (2016)'larının çalışmasında sigara bırakma birimine başvuran 17-69 yaşları arasındaki 72 olguda tütün kullanımının serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ilişkisi araştırılmış ve tütün kullanımının düşük 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, henüz tütün kullanımı ve D vitamini eksikliği ile ilgili mekanizmalar aydınlatılamamış olsa da, D vitamininin nöroprotektif, antioksidan etkileri göz önünde bulundurularak tütün kullananların rutin muayenelerinde D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi, eksiklik varsa D vitamininin yerine konması ve gün ışığına maruziyet sürelerinin artırılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir. Her iki cinsin de yer aldığı sigara içen olgularımız arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından fark bulamadığımız sonuçlarımız Şengezer ve ark.'nın (2016) sonuçları ile uyumlu değildir. Bu uyumsuzluk, yaş, günlük tüketilen sigara sayıları, sigara içilen yıl ve günlük açık havada kalma sürelerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde; Şengezer ve ark. (2016)'larının yaptığı çalışmada olgularının yaş ortalaması $46,5 \pm 12,3$ yıl iken bizim olgularımızın yaş ortalaması $37,7 \pm 12,3$ yıl; ortalama sigara içme süresi $25,6 \pm 12,0$ yıl iken bizim olgularımızın ortalama sigara içme süresi $16,4 \pm 12,7$ yıl; günlük ortalama sigara içme adetleri $21,1 \pm 9,7$ iken bizim çalışmamızda bu sayı $13,4 \pm 6,6$ adet olarak bulunmuştur. Yaş, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısının bizim olgularımıza göre fazla olmasının bu uyumsuzluğun nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

Mousavi ve ark. (2019)'larının yaptığı çalışmada; sigara içmenin, iştahı keserek diyetle Vitamin D alımını düşürmek ve cilt yaşlanması yoluyla VD'nin kutanöz üretimini azaltmak gibi çeşitli yollarla serum 25(OH)D vitamini ve 1,25(OH)2D vitamini seviyelerini azalttığı öne sürülmüştür. Mousavi ve ark. (2019)'ları, kolekalsiferolün kutanöz üretimindeki bozulma, Vitamin D'nin intestinal alımının azalması, Vitamin D homeostazında yer alan genlerin modülasyonu ve hedef dokularda kalsitriolün lokal üretiminin azalmasının, serum Vitamin D seviyelerinin düşüklüğünün en olası mekanizmaları olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda, cinsiyetin 25(OH) D vitamini düzeylerine etkisi olup olmadığını incelediğimizde; sigara içen grupta iki cins arasında 25(OH) D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken; sigara içmeyen grupta serum 25(OH) D vitamini düzeyleri erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sigara içmeyen grupta bu farkın nedenleri bölgemizde kadınların kapalı giyim tarzları

veya kadınlarda iş hayatında çalışma oranının daha düşük olması nedeniyle açık havada erkeklere göre daha az kalıyor olmaları olabilir. Sigara içen grupta ise, sigaranın VD'nin kutanöz sentezini olumsuz etkilemesi nedeniyle cinsiyetler arasındaki farkın ortadan kalkmış olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda, vitamin D değerlerine göre eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik şeklinde kategorize edilmiş gruplar için dağılım yüzde (frekans) profillerinin kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu saptadık. D Vitamini yetersizliği ve eksikliğine sahip kadınların oranı erkek olgulardan anlamlı yüksek idi. Kadınlarda D Vitamini eksiklik ve yetersizliğinin daha fazla görülmesinin nedenleri bölgemizde kadınların kapalı giyim tarzları veya kadınlarda iş hayatında çalışma oranının daha düşük olması nedeniyle açık havada erkeklere göre daha az kalıyor olmaları olabilir.

Mousa ve ark. (2016)'larının çalışmasında tütün dumanının, immün ve inflamatuvar hücrelerin akut olarak çoğalması ve salınmasını hızlandırabilen güçlü bir pro-inflamatuvar uyarıcı olduğu bildirilmiş ancak vitamin D gibi doğal olarak oluşan besin maddelerinin inflamatuvar durumları ve koşulları iyileştirmesi konusundaki potansiyeli hakkında sınırlı bilgiler olduğu ifade edilmiştir.

Çalışmamızda sigara içme durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda, sigara içen tüm (Kadın+Erkek) grupta lökosit ve nötrofil sayıları içmeyen tüm (Kadın+Erkek) grubunkinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Kadın grubunda, nötrofil sayıları ve yüzde değerleri sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken; lenfosit yüzde değerleri sigara içen grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük idi. Erkek grubunda, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Cinsiyetlere göre yapılan karşılaştırmalarda ise, nötrofil yüzdesi, nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR) sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi ise anlamlı düşük bulundu.

Sigara dumanı, ilişkili inflamasyonun kaynağının açıkça anlaşılmasını karmaşıklaştıran çok sayıda immünomodülatör kimyasal ve gazlar içerir. Solunum yolu hücrelerinin zararlı gazlar ve partiküller ile tekrar tekrar temasının, uzun vadede bağışıklık sisteminde kronik ve ilerleyici bir aktivasyonun takip ettiği tekrarlayan stres

sinyallerine ve inflamatuvar ataklara yol açtığı ileri sürülmektedir (van der Vaart ve ark. 2004). İnflamatuvar ataklar sonucu oluşan hücre hasarı, DAMPs (hücre içi tehlike ile ilişkili moleküler paternler) salınımı ve kemokinlerin ekspresyonuna yol açar. Sonuç olarak, dokuda yerleşik veya dolaşımda olan makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler aktive edilir. Biz de çalışmamızda sigara içen tüm grupta lökosit ve nötrofillerin sayısı; kadın grubunda, nötrofil sayıları ve yüzde değerleri; erkek grubunda, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının sigara içmeyenlerden yüksek olmasının, sigara dumanının içerdiği immünomodülatör kimyasal ve gazların inflamatuvar ataklara yol açması ve sonuçta oluşan DAMPs (hücre içi tehlike ile ilişkili moleküler paternler) salınımı ve kemokinlerin ekspresyonuna bağlı olabileceği görüşüne (van der Vaart ve ark. 2004; Tang ve ark. 2011; Shih ve ark. 2011) katılıyoruz. Batatinha ve ark. (2019)'ları da; obezite ve sigara dumanı ile indüklenen akciğer hastalıkları gibi yaşam tarzı ile ilgili birçok hastalığın, hastalığın başlatılmasına ve ilerlemesine ve keza bu hastalıklara başka hastalıkların eşlik etmesine katkıda bulunan kronik sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu; obezlerde inflamasyonun kaynağının başlıca adipoz doku olduğu düşünülürken, sigaranın indüklediği inflamasyonun pulmoner sistemden köken aldığını bildirmişlerdir. Batatinha ve ark. (2019)'ları kronik sigara içiminin pulmoner sistemde ciddi hücre hasara yol açan oksidatif stresi indüklediğini; her iki hastalıkta da, lokal inflamatuvar sinyallerin, progresif immün hücre infiltrasyonunu, sitokin salınımını ve ardından sistemik dolaşıma makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler gibi iltihap hücrelerinin dökülmesini indüklediğini ileri sürmüşlerdir.

Andersson ve ark. (2018)'ları yaptıkları çalışmada, 39 sigara kullanan ve 101 sigara kullanmayan bireyde lökosit ve alt grupları, CRP düzeyleri ve plazma sitokinleri/ kemokinler/ proteinlerin ve mikroRNA (miRNA)'larının seviyelerini ve ayrıca sigaradan etkilendiği düşünülen biyobelirteçlerden, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve interferon gama (IFN- γ) için tek nükleotit polimorfizmleri (SNPs)'nin etkilerini ölçtüklerini ve sigara içenlerde içmeyen gruba göre daha yüksek lökosit, nötrofil, monosit, lenfosit, CRP, MCP-1, IFN- γ seviyeleri ve düşük miR-21 seviyeleri bulunduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında CRP düzeyleri açısından fark bulamaz iken, lökosit ve nötrofil sayılarının sigara içen grupta anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Lökosit ve nötrofil'e ilişkin bulgularımız

Andersson ve ark. (2018)'lerinin bulguları ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgularımız, sigaranın indüklediği ve pulmoner sistemden köken aldığı bilinen inflamasyonun ciddi hücrel hasara yol açan oksidatif stresi indükleyerek lökosit ve nötrofil düzeylerinin yükselmesine yol açtığı kanaatini destekler niteliktedir.

Kastelein ve ark. (2017)'leri değişik sigara içme süresi geçmişine sahip 28 erkekte akut sigara içiminin immün/inflamatuvar parametreleri nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmalarında, grubu kısa süreli (<25 yıl)ve orta süreli (>30 yıl) içenler olarak eşit sayıda iki alt gruba ayırmışlar, gruplara 15 dakika içinde 2 adet filtreli sigara içirmişlerdir. Her iki gruptan da; sigara içmeden önce, sigara içmeye başlar başlamaz, içtikten 1 saat sonra ve sigara içtikten 4 saat sonra olmak üzere toplam 4 farklı zamanda aldıkları kan örneklerinde; sigara içmeden önceki lökosit düzeyleri açısından gruplar arasında farklılık gözlemlenmediğini rapor etmişlerdir. Her iki grupta da sigara içmeye başlama ve 1 saat sonrası arasında lenfosit ve eozinofil düzeylerinde önemli bir düşme gözlenmiştir. Bu bulgular, sigara içme süreleri arasındaki yaklaşık 10 yıllık farkın hafif lökopeniyi indüklediğini göstermiştir. Kısa ve uzun süreli içiciler arasında CRP düzeyleri açısından bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak Kastelein ve ark. (2017)'leri, sigara içimine bağlı biyobelirteçlerin düzeylerindeki değişken yanıtların, uzun süreli sigara içiminin inflamatuvar ve immün parametrelere etkisinin göstergesi olabileceğini rapor etmişlerdir. Sigara içen ve içmeyenler arasında fark bulamadığımız CRP'e ilişkin bulgularımız Kastelein ve ark. (2017)'lerinin CRP bulguları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda kronik olarak sigara kullanan erkeklerde sigara kullanmayanlara göre lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Kastelein ve ark. (2017)'leri ise uzun ve kısa süreli sigara kullanan grupları araştırdıkları için bulgularımızı birebir karşılaştıramadık ancak sigara içimine bağlı biyobelirteçlerin düzeylerindeki değişken yanıtların, uzun süreli sigara içiminin inflamatuvar ve immün parametrelere etkisinin göstergesi olabileceği kanaatine katılıyoruz.

Kim ve ark. (2019)'lerinin fareler üzerinde yaptığı çalışmada fareler kısa süreliğine sigara dumanına maruz bırakılmış ve dolaşımında olduğu gibi akciğerde de T yardımcı hücreleri 17 (Th17)'de yükselme ve nötrofili görüldüğü bildirilmiştir. Bağırsak inflamasyonunu takiben sigaraya maruz bırakılan farelerde, bağırsak dokusunda artmış bağırsak Th17 hücreleri, ILC3 ve nötrofillerin görüldüğü patoloji

bulguları saptanmıştır. Hücresel azaltma ve genetik eksiklikleri kullanarak IL-17A ve akıntı yönündeki nötrofillerin sigara içimi ile hızlandırılmış intestinal inflamasyona yönlendirildiği bir hücresel döngü tanımlanmış ve sigara içiminin, dolaşımda artırılmış nötrofiller vasıtası ile inflamatuvar saldırıya karşı artmış sistemik yatkınlığa yol açan lokal Th17 yanıtlarını indüklediği ifade edilmiştir. Sonuç olarak, sigara dumanına bağlı lokal akciğer Th17 yanıtlarının, dolaşımdaki artan nötrofiller yoluyla inflamatuvar aktivasyona karşı artan sistemik duyarlılığa yol açtığı belirtilmiş, bu verilerin, akciğerdeki inflamatuvar artışın bağırsakları artmış patolojik doğuştan ve adaptif immün yanıtlara karşı hassaslaştırabileceği hücresel bir yolu gösterdiği rapor edilmiştir. Kan vermeden hemen önce akut sigara içimi olup olmadığının sorgulanmadığı araştırmamızda sigara içen grupta sigara içmeyenlere göre nötrofil sayıları yüksek bulunmuştur. Nötrofil sayısına ilişkin bulgularımızın, farelerde akut olarak sigara dumanına maruz bırakılmanın etkilerini araştıran Kim ve arkadaşlarının nötrofil artışına ilişkin sonuçları ile aynı yönde olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızda, sigara içmeyen tüm grup, kadın ve erkek grubunda 25(OH) vitamin D ile açık havada kalma süresi hariç diğer demografik ve laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanmazken sigara içen tüm grupta 25(OH) vitamin D düzeyleri ile lenfosit yüzde değerleri arasında pozitif nötrofil yüzdesi ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Çalışmamızdaki sigara içen erkek olgularda ise 25(OH) vitamin D düzeyleri ile lökosit sayıları arasında yapılan korelasyon analizlerinde negatif yönde ilişki saptandı. Bu bulgularımız, sigara içenlerde sigaranın VD metabolizması üzerindeki negatif yöndeki olası etkisine organizmanın lökositleri ve nötrofillerin toplam lökositler içindeki oranını artırarak yanıt verebileceğini düşündürmektedir.

Azizieh ve ark. (2016)'larının yaptığı; 118 sağlıklı yetişkin kadında serum D vitamini, CRP, pro-inflamatuvar sitokin (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IFN- γ ve TNF- α) ve anti-inflamatuvar sitokin seviyeleri (IL-4, IL-10 ve IL-13)nin ölçüldüğü çalışmada serum D vitamini seviyeleri ile ölçülen inflamatuvar belirteçler arasında doğrudan anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte bu araştırmacılar, yetersiz D vitamini düzeyi ve yüksek CRP'si olan kişilerin, düşük CRP seviyesi olan ve yetersiz veya yeterli VD seviyeleri olan kişilere kıyasla önemli oranda yüksek pro-inflamatuvar sitokin (TNF- α ve IL-8) seviyelerine sahip olduklarını rapor ettiler. Ayrıca,

anti-inflamatuar/pro-inflamatuar oranların, düşük CRP seviyelerinde bir anti-inflamatuar ortamın muhafaza edilmesinde VD'nin rolü olduğunu düşündürdüğünü; oysa subklinik inflamatuvar durumları olan kişilerde yüksek CRP seviyelerinde anti-inflamatuar ortamın muhafaza edilmesi ile D vitamini arasında daha zayıf bir ilişki bulunduğunu rapor ettiler. Bu verilerin, inflamatuvar durumlarda sitokinlerin anti-inflamatuar bir role doğru dengelenmesinde katkı sağlayan bir faktör olarak D vitamininin olası rolüne işaret ettiğini öne sürdüler. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen kadın grubumuzda CRP-Vitamin D arasında korelasyon bulamadık. Bu bulgumuz Azizieh ve ark. (2016)'larının sağlıklı kadın grubunda serum D vitamini seviyeleri ile ölçülen inflamatuvar belirteçler arasında doğrudan anlamlı bir korelasyon olmadığı yönündeki bulguları ile benzerdir.

Torella ve ark. (2018)'lerinin inflamatuvar bağırsak hastalığı hastaları ve sağlıklı kontroller arasında D vitamini eksikliği prevalansını karşılaştırmak için yaptığı çalışmada; serum D vitamini tayini yapmayı kabul eden yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı denekler kontrol grubu olarak alınmış, demografik özellikler, tıbbi tedavi, tanıya hastanede yatış ihtiyacı, steroid tedavisi, sigara, cerrahi tedavi ihtiyacı D vitamini eksikliği ile ilişkili faktörler olarak değerlendirilmiştir. Crohn hastalığı veya ülseratif kolit tanısı alan 59 hasta ve 56 kontrolün dahil edildiği çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların % 66,1'inde sağlıklı kontrollerin % 21,42'sinde D vitamini eksikliğinin gözleendiği; sonuç olarak inflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarında D vitamini eksikliğinin daha sık olduğu görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmamızda, kronik olarak sigara içen ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan erkek, kadın ve tüm olgularımızda sigaranın neden olduğunu düşündüğümüz inflamasyona bağlı olarak lökosit, nötrofil ve sayıları yüksek bulunmuş olup Torella ve ark. (2018)'lerinin inflamasyona ilişkin bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Akbaş ve ark. (2016)'larının 4120 kişide yaptıkları araştırmada, serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile PLR ve NLR arasında anlamlı negatif korelasyon bulduklarını rapor ettiler. Çalışmamızda serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile PLR ve NLR arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bunun nedeni olgu sayımızın görece azlığı olabilir düşüncesindeyiz.

Yaz aylarında güneşli gün sayısı ve gündüz süresinin fazla olduğu göz önüne alındığında Özkorkmaz'ın (2009) yaptığı çalışmada Ağustos ayından itibaren eylül

ayının sonuna kadar 25(OH)D düzeylerinde yükselme olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamız Ağustos ayında başlayıp Eylül ayında bitmiş olup sigara içmeyenlerin oluşturduğu grupta 25(OH) vitamin D düzeyleri ile açık havada kalma süreleri arasında pozitif ilişki bulunmuş; içenlerde ise herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Dolayısı ile açık havada kalma süresi uzadıkça kutanöz D vitamin sentezi sigara içmeyenlerde artar iken, içenlerde artmamıştır. Bu bulgumuz, sigaranın oksidan stresi artırıp hücrel hasara yol açarak sonuçta cilt yaşlanması yoluyla VD'nin kutanöz üretimini azaltarak serum 25(OH)D vitamini ve 1,25(OH)2D vitamini seviyelerini azalttığı görüşünü destekler niteliktedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik sigara kullanımının serum 25(OH) D Vitamini ve C-Reaktif Protein düzeyleri üzerinde cinsiyet ayrımı olmaksızın herhangi bir etkisi yoktur. Oysa lökosit ve nütrofil sayıları sigara içen gerek kadınlarda gerekse erkeklerde yükselmektedir. Retrospektif laboratuvar verileri ile yapılan ve anket çalışması ile desteklenen bir araştırma olması çalışmamızın kısıtıdır. Sigara-D Vitamini ilişkisi konusunda yapılan ve sonuçları çoğunlukla çelişkili araştırmaların varlığı, sigara kullanımının D vitamini metabolizmasına olan etkilerinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, yaş, giyim tarzı, alkol ve kahve tüketimi, güneşlenme ve fiziksel egzersiz gibi potansiyel karıştırıcı yaşam tarzı faktörlerinin daha ayrıntılı olarak sorgulandığı; çoklu regresyon analizleri ile bu karıştırıcı etkilerin elimine edildiği; populasyon sayısının artırıldığı, D vitamini metabolizması ve oksidatif stres mekanizmasında yer alan biyokimyasal parametrelerin prospektif olarak ölçülebileceği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

Action on Smoking and Health (ASH), Fact Sheet: Smoking and Cancer. July 2017.

Action on Smoking and Health (ASH), Fact Sheet: Smoking Statistics. November 2017.

Adams, J.S. Hewison, M. (2010). Update in vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95: 471-478.

Afzal, S. Bojesen, S.E. Nordestgaard, B.G. (2013). Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clinical Chemistry*, 59(5):771-780.

Aghajafari, F. Nagulesapillai, T. Ronksley, P.E. Tough, S.C. O'Beirne, M. Rabi, D.M. (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 346: f1169

Akbas, E.M. Gungor, A. Özçicek, A. Akbas, N. Askin S. Polat, M. (2016). Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Archives of Medical Science*, 12(4): 721-727.

Alemzadeh, R. Kichler, J. Babar, G. Calhoun, M. (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, 57: 183-191.

Andersson, B.A., Sayardoust S., Löfgren, S., Rutqvist, L.E., Laytragoon-Lewin, N. (2018). Cigarette smoking affects microRNAs and inflammatory biomarkers in healthy individuals and an association to single nucleotide polymorphisms is indicated. *Biomarkers*, Oct 30: 1-6.

Andersson, B.A., Sayardoust, S., Löfgren, S., Rutqvist, L.E., Laytragoon-Lewin, N. (2018). Cigarette smoking affects microRNAs and inflammatory biomarkers in healthy individuals and an association to single nucleotide polymorphisms is indicated. *Biomarkers*, Oct 30:1-6.

Antico, A. Tampoia, M. Tozzol, R. Bizzaro, N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 12(2): 127–136.

Ası, T. (1999). *Tablolarla Biyokimya I-II*, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.

Azizieh, F. Alyahya, K.O. Raghupathy, R. (2016). Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *Journal of Inflammation Research*, 9: 51–57.

Ballantyne, C.M. (2009). (editor). *Clinical Lipidology: A Companion To Braunwald's Heart Disease*. 1st edition, Philadelphia: Elsevier Saunders.

Bansal, T. Pandey, A. D, D. Asthana, A.K. (2014). C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res*, 8: ZE21-4.

Batatinha, H.A.P., Rosa Neto, J.C., Krüger, K. (2019). Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exercise in obesity and smoke immunoregulation*, 25:96-111.

Bikle, D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM*, 94: 26-34.

Bikle, D.D. (2010). Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol*, 21: 375-384.

Bilir N, Aslan D. (2006). Sigara dumanından pasif etkilenim ne kadar zararlı? *Sted*, 15, 9.

Bilir N. (2008). *Sigara ve Akciğerler*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

Bilir, N. (2008). *Sigara ve Kalp-Damar Hastalıkları*. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

Bingham, C.T. Fitzpatrick, L.A. (1993). Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. *Ann J Med*, 95(5):519-523.

Bolumar, F. Olsen, J. Bodsén, J. (1996). Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility and Subfecundity. *American Journal of Epidemiology*, 143: 578-87.

Bonelli, L. Aste, H. Bovo, P. Cavallini, G. Felder, M. Gusmaroli, R. Morandini, E. Ravelli, P. Briglia, R. Lombardo, L. De Micheli, A. Pugliese, V. (2004). Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas* 28: 451-2.

Bosetti, C. Gallus, S. Peto, R. Negri, E. Talamini, R. Tavani, A. Franceschi, S. La Vecchia, C. (2008). Tobacco smoking, smoking cessation, and cumulative risk of upper aerodigestive tract cancers. *American Journal of Epidemiology*, 167: 468-73.

Bostwick, D.G. Burke, H.B. Djakiew, D. Euling, S. Ho, S.M. Landolph, J. Morrison, H. Sonawane, B. Shifflett, T. Waters, D.J. Timms, B. (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer*, 101: 2371-490.

Bouillon, R. (2010). Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: , Jameson JL, De Groot LJ (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia;: Saunders Elsevier (1): 1089.

Brot, C. Jorgensen, N.R. Sorensen, O.H. (1999). The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 920-926.

Cannell, J.J. Grant, W.B. Holick, M.F. (2014). Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol*, 6:e983401.

Cantorna, M.T. (2006). Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol*, 92: 60-64.

Cantorna, M.T. Zhu, Y. Froicu, M. Wittke, A. (2004). Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl): p. 1717S-20S.

Caprilli, R. Gassull, M.A. Escher, J.C. et al. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 55 (Suppl 1): 36-58.

Chapuy, M.C. et al. (1997). Vitamin D insufficiency in adults and the elderly. In: *Vitamin D*. Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (eds). Academic Press. pp 679-693.

Chey, W.D. Wong, B.C.Y. and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. (2007). American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 102: 1808-25.

Collins, L.M. (1988). *Acute and chronic inflammation, Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. WB Saunders Company.

Cooper, J.D. Smyth, D.J. Walker, N.M. Stevens, H. Burren, O.S. Wallace, C. Greissl, C. Ramos-Lopez, E. Hyppönen, E. Dunger, D.B. Spector, T.D. Ouweland, W.H. Wang, T.J. Badenhoop, K. Todd, J.A. (2011). Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes*, 60(5): 1624-31

Cutillas-Marco, E., Fuertes-Prosper, A., Grant, W.B., Morales-Suárez-Varela, M. (2012). Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 28(3):159-61.

Dong, Q. Wright, J.R. (1996). Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *Journal of Immunology*, 156: 4815-20.

Dorfman SF. (2008). Tobacco and fertility: our responsibilities. *Fertil Steril*, 89: 502-4.

Dunn, P.M. (1998). Glisson F. Discovery of rickets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.1998; 78(2): 154-155.

Dursun, A. (2007). D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme yenilikler.1-2. Katkı Pediatri Dergisi, 28: 225-234.

Ebersole, J.L. Cappelli, D. (2000). Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. Periodontol, 23: 19-49

El-Zayadi, A.R. (2006). Heavy smoking and liver. World Journal of Gastroenterology, 12: 6098-101.

Eriksen, M. Mackay, J. Ross, H. (2013). The Tobacco Atlas: American Cancer Society.

Feldman, D. Krishnan A.V. Swami, S. Giovannucci, E. Feldman, B.C. (2014) The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nature Reviews Cancer, 14:342-357.

Fidan, F. Alkan, B.M. Tosun, A. (2014). Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği, Türk Osteoporoz Dergisi, 20: 71-4.

Forsen, L. Bjorndal, A. Bjartveit, K. Edna, T.H. Holmen, J. Jessen, V. Westberg, G. (1994). Interaction between current smoking, leanness, and physical inactivity in the prediction of hip fracture. Journal of Bone and Mineral Research, 9: 1671-8.

Fraser, D.R. (1995). Vitamin D. The Lancet, Vol. 345, Jan. 14, 104-07 pp.

Freedman, D.M. Looker, A.C. Chang, S.C. Graubard, B.I. (2007). Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. J Natl Cancer Inst, 99: 1594-602.

Ganong, F.W. (2002). Tıbbi Fizyoloji, Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, 20. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.

Garland, C.F. (2003). Sun avoidance will increase incidence of cancers overall. *BMJ*, Nov., 327: 1228.

Glerup, H. Mikkelsen, K. Poulsen, L. Hass, E. Overbeck, S. Thomsen, J. Charles, P. Eriksen, F. (2000). Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine*, 247, 260-268.

Gökalp Özkorkmaz, E. (2009). Vitamin D ve biyolojik önemi. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2 (2): 11-15.

Gözükar, E.M. (2011). *Biyokimya*. Beşinci Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

Guillot, X. Semerano, L. Saidenberg-Kermanac'h, N. Falgarone, G. Boissier, M.C. (2010). Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 77:552-7.

Guyton&Hall. *Tıbbi Fizyoloji*. 10. Edisyon. Nobel yayınları, 2001; s.392- 400.

Guyton, C.A. Hall E.J. (1996). *Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji)* Çavuşoğlu H., 9. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.

Guyton, C.G. (1971): *Textbook of Medical Physiology*. Toronto.

Hacıevliyagil, S.S. (2010). Alt Solunum Sistemi ve Tütün. *Tütün ve Tütün Kontrolü*. *Toraks Kitapları* 10: 173-189.

Hamzany, Y. Hadar, T. Feinmesser, R. Guttman, D. Shvero J. (2008). Laryngeal carcinoma in nonsmoking patients. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 117: 564-8.

Hassmiller, K.M. (2006). The association between smoking and tuberculosis. *Salud Publica Mex*, 48 suppl 1: 201-16

Hawkins, B.T. Brown, R.C. Davis, T.P. (2002). Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends in Pharmacological Sciences*, 23: 78-82.

Hinotsu, S. Akaza, H. Miki, T. et al. (2009). Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *International Journal of Urology*, 16: 64-9.

Holick MF. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*, 19:73–8.

Holick, M.F. (2005). The vitamin D epidemic and its health consequences. *Journal of Nutrition*, 135(11): 2739-2748

Holick, M.F. (2010). Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 39: 381-400.

Hollis, B.W. Wagner, C.L. (2004). Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 79(5): 717-726.

Hoogendijk, W.J. Lips, P. Dik, M.G. Deeg, D.J. Beekman, A.T. Penninx, B.W. (2008). Depression is associated with decreased 25 hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 508-512.

Howe, G. Westhoff, C. Vessey, M. Yeates, D. (1985). Effects of age, cigarette smoking and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *BMJ*, 290: 1697-700.

Hylkema, M.N. Sterk, P.J. de Boer, W.I. Postma, D.S. (2007). Tobacco use in relation to COPD and asthma. *European Respiratory Journal*, 29: 438-45.

Ishimura, E. Nishizawa, Y. Inaba, M. Matsumoto N. Emoto, M. Kawagishi, T. Shoji, S. Okumo, S. Kim, M. Miki, T. Morji, H. (1999). Serum levels of 1,25-dihydroxy-vitaminD,24-25-dihydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 55: 1019-1027.

Jamal, A. Phillips, E. Gentzke, A.S. Homa, D.M. Babb, S.D. King, B.A. Neff, L.J. (2016). Current Cigarette Smoking Among Adults — United States, Morbidity and Mortality Weekly Report. January 19, 2018 / Vol. 67 / No. 2

Jiang, C.Q., Chan, Y.H., Xu, L., Jin, Y.L., Zhu, T., Zhang, W.S., Cheng, K.K., Lam, T.H. (2016). Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMJ Open*, 2016 Jun 23;6(6).

Junqueira, L.C. Carneiro, J. Kelley, R.O. (1992). *Temel Histoloji*, 8.Baskı, İstanbul, Barış Kitabevi.

Kantarci, O. Wingerchuk, D. (2006). Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current Opinion in Neurology*, 19: 248-54.

Karadavut, K.İ. Başaran, A. Çakci, A. (2002). Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Turkish Journal of Geriatrics*, 5(3): 115-122.

Karadavut, K.İ. Başaran, A. Çakci, A. (2003). Türk kadınlarında vitamin D eksikliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 9(2): 74-79.

Karam-Hage, M. Cinciripini, P.M. Gritz, E.R. (2014). Tobacco use and cessation for cancer survivors: an overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64(4): 272-290

Karlıkaya C. (2004). Tütün ve ortak havayolu. *Solunum*, 7: 29-40.

Kassi, E.N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., Papatheodorou, A., Zafeiris, C., Lyritis, G. (2015). Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens)*, 14(2):245-50

Kastelein, T. Duffield, R. Marino, F. (2017). Human in situ cytokine and leukocyte responses to acute smoking. *Journal of Immunotoxicology*, 14(1): 109-115.

Kennel, K.A. Drake, M.T. Hurley, D.L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(8): 752.

Kim, M., Gu, B., Madison, M.C., Song, H.W., Norwood, K., Hill, A.A., Wu, W.J., Corry, D., Kheradmand, F., Diehl, G.E. (2019). Cigarette Smoke Induces Intestinal Inflammation via a Th17 Cell-Neutrophil Axis. *Frontiers in Immunology*, 10:75.

Kjærgaard, M. Waterloo, K. Wang, C.E. Almas, B. Figenschau, Y. Hutchinson, M.S. Svartberg, J. Jorde, R. (2012). Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*, 201: 360.

Kleist, B. Bankau, A. Lorenz, G. Jager, B. Poetsch, M. (2004). Different risk factors in basaloid and common squamous head and neck cancer. *Laryngoscope*, 114: 1063-8.

Kolappan, C. Gopi, P.G. (2002). Tobacco smoking and pulmonary tuberculosis. *Thorax*, 57: 964-96.

Kuralay, F. Çavdar, Z. (2006). İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Dergisi*, 16 3 143-152

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2008.

Lamberg-Allardt, C.J., Outila, TA., Kärkkäinen, M.U., Rita, H.J., Valsta, L.M. (2001). Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res*, Nov;16(11):2066-73.

Leung, F.W. (2008). Risk Factors for Gastrointestinal Complications in Aspirin Users: Review of Clinical and Experimental Data. *Digestive Diseases and Sciences*, 53: 2604-15.

Lin, Y. Tamakoshi, A. Kawamura, T. Inaba, Y. Kikuchi, S. Motohashi, Y. Kurosawa, M. JACC Study Group. (2002). Japan Collaborative Cohort. A prospective

cohort study of cigarette smoking and pancreatic cancer in Japan. *Cancer Causes Control*, 13: 249-54.

Lips P. (2006). Vitamin D Physiology. *Progres in Biophysics and Moleküler Biology*. 92(1): 4-8

Lundqvist, A. Sandström, H. Stenlund, H. Johansson, I. Hulthdin, J. (2016). Vitamin D status during pregnancy: A longitudinal study in Swedish women from early pregnancy to seven months postpartum. *PLOS One*, 11(3): 1-13

Macintyre, S.S. Schultz, D. Kushner, I. (1982). Biosynthesis of C-Reactive Protein. *Ann N Y Acad Sci*, 389(1): 76–87.

Majno G. (1975). *The healing hand: Man and Wound In The Ancient World*. Cambridge: Harvard University Press.

Martin-Du Pan, R.C. Despont, J.P. (2002). High sensitive C-reactive protein: a new risk factor of coronary disease. *Rev Med Suisse Romande*, 122: 163-166.

Mathieu, C. Gysemans, C. Giulietti, A. Bouillon, R. (2005). Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*, 48(7): 1247- 57.

McGill, A.T. Stewart, J.M. Lithander, F.E. Strik, C.M. Poppitt, S.D. (2008). Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 7:4.

McGrath, J. Eyles, D. Mowry, B. Yolken, R. Buka, S. (2003). Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res*, 63: 73-78.

Michelino, D.R. Malaguarnera, M. Nicoletti, F. Malaguarnera, L. (2011). Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *The Journal of Cells Molekules Sistem and Technologies. Immunolog*, 134(2): 123-139.

Mortensen, R.F. Zhong, W. (2000). Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein. *J Leukoc Biol*, 67: 495-500.

Mousa, A. Misso, M. Teede, H. Scragg, R. Courten, B. (2016). Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 6:e010804.

Mousavi, S.E., Amini, H., Heydarpour, P., Amini Chermahini, F., Godderis, L. (2019). Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.*, Jan;122:67-90.

Nesby-O'Dell, S. Scanlon, K.S. Cogswell, M.E. Gillespie, C. Hollis, B.W. Looker, A.C. Allen, C. Dougherty, C. Gunter, E.W. Bowman, B.A. (2002). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1): 187-92

Nishino, Y. Inoue, M. Tsuji, I. Wakai, K. Nagata, C. Mizoue, T. Tanaka, K. Tsugane, S. (2006). Tobacco smoking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 36: 800-7.

Öngen, B. Kabaroğlu, C. Parıldar, Z. (2008). D vitamininin Biyokimyasal ve Labaratuvar Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(1): 23-31.

Özfırat, Z. Chowdhury, T.A. (2010). Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*, 86(1011): 18.

Özkan, B. (2010). Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 4: 137-143.

Özkan, B. Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54: 99-119.

Özkorkmaz, E.G. (2009). Vitamin D ve Biyolojik Önemi. *Kırşehir. Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2 (2): 11-15.

Papadopoulos, N.G. Alamanos, Y. Voulgari, P.V. Epagelis, E.K. Tsifetaki, N. Drosos, A.A. (2005). Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23: 861-6.

Parker, A. Lohse, C. Cheville, J. Leibovich, B. Igel, T. Blute, M. (2008). Evaluation of the association of current cigarette smoking and outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *International Journal of Urology*, 15: 304-8.

Pascual, D. Borque, A. (2008). Epidemiology of kidney cancer. *Advances in Urology*, 782381, 1-7.

Pelucchi, C. Gallus, S. Garavello, W. Bosetti, C. La Vecchia, C. (2008). Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *European Journal of Cancer Prevention*, 17: 340-4.

Pepys, M.B. Hirschfield, G.M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111: 1805-1812.

Perdana, N.R. Mochtar, C.A. Umbas, R. Hamid, A.R. (2016). The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*, 48(3): 228-238

Pfeifer, M. Begerow, B. Minne, H.W. (2002). Vitamin D and Muscle Function. *Osteoporos Int*. 2002; 13(3): 187-94

Pittas, A.G. Chung, M. Trikalinos, T. Mitri, J. Brendel, M. Patel, K. Lichtenstein, A.H. Lau, J. Balk, E.M. (2010). Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of Internal Medicine*, 152(5): 307.

Ponsonby, A.L, McMichael, A. van der Mei, I. (2002). Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 181-182: 71-8.

Prineas, J.W. Stuart, M.A. Hensen, R.A. (1965). Myopathy in metabolic bone disease. *BMJ*, 1(5441): 1034-1036

Ramamoorthy, R.D. Nallasamy, V. Reddy, R. Esther, N. Maruthappan, Y. (2012). A review of C-reactive protein: A diagnostic indicator in periodontal medicine. *J Pharm Bioallied Sci*, 4: 422-426

Ridker, P.M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 107:363–369.

Ridker, P.M. Cushman, M. Stampfer, M.J. Tracy, R.P. Hennekens, C.H. (1997). Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *The New England Journal of Medicine* 336: 973-79.

Rieken, M. Shariat, S.F. Kluth, L.A. Fajkovic, H. Rink, M. Karakiewicz, P.I. Seitz, C. Briganti, A. Rouprêt, M. Loidl, W. Trinh, Q.D. Bachmann, A. Pourmand, G. (2015). Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. *European Urology*, 68(6): 949-956.

Riise, T. Nortvedt, M.W. Ascherio, A. (2003). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, 61: 1122-1124.

Roberts, W.L. Sedrick, R. Moulton, L. Spencer, A. Rifai, N. (2000). Evaluation of Four Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological Applications. *Clinical Chemistry*, 46: 461- 468.

Rucker, R.B. et al. (2001). *Handbook of vitamins*. 3rd ed. 616 p. Marcel Dekker, Inc. New York.

Sauerbeck, L.R. (2006). Primary Stroke Prevention. *American Journal of Nursing*, 106: 40-9.

Sessle, B.J. (2001). New insights into peripheral chemical mediators of pain and inflammation. *J Orofac Pain*, 15 1-5.

Shalia, K. Savant, S. Haldankar, V.A. Nandu, T. Pawar, P. Divekar, S. Shah, V.K. Bhatt, P. (2012). Study of C-reactive protein and myocardial infarction in the Indian population. *Indian J Clin Biochem*, 27: 74-82.

Shapiro, S.D. Snider, G.L. Rennard, S.I. (2005). Chronic bronchitis and emphysema. In: Mason RJ, Broaddus C, Murray JF, Nadel JA; eds. *Murray and Nadels' Textbook of Respiratory Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 1115-67.

Shih, R.H., Cheng, S.E., Hsiao, L.D., Kou, Y.R., Yang, C.M. (2011). Cigarette smoke extract upregulates heme oxygenase-1 via PKC/NADPH oxidase/ROS/PDGFR/PI3K/Akt pathway in mouse brain endothelial cells. *J Neuroinflammation*, 24;8:104.

Shils, M.E. et al. (1988). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 7th ed. 1694 pp. Lea and Febiger, Philadelphia.

Shinkov, A. Borissova, A.M. Dakovska, L. Vlahov, J. Kassabova, L. Svinarov, D. (2014). Winter 25-hydroxyvitamin D levels in young urban adults are affected by smoking, body mass index and educational level. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(3):355-360.

Sies, H. (1993). Strategies of antioxidant defense. *European Journal of Biochemistry*, 215 213-9

Sigara ve Kemikleriniz. (2008). T.C. Sağlık Bakanlığı. Ankara.

Silverman, M. Christensen, R. Grant, G.H. (1986). Aminoacids and proteins. İçinde: Tietz N, editör. *Textbook of Clinical Chemistry*, 3th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; s. 598-9.

Slattery, M.L. Potter, J.D. Samowitz, W. Bigler, J. Caan, B. Leppert, M. (1998). NAT2, GSTM-1, cigarette smoking, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 7: 1079-84.

Soares, S.R. Melo, M.A. (2008). Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 20: 281-91.

Song, Y. Wang, L. Pittas, A.G. Del Gobbo, L.C. Zhang, C. Manson, J.E. Hu, F.B. (2013). Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, 36(5): 1422.

Sözen, T. (2011). D Hormonu: Güncel Gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 42: 14-27.

Şengezer, T., Nazik Yüksel, R., Babacan, T., Can, H., Dilbaz, N. (2016). Tütün kullanım bozukluğu ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry*, 17(3):196-202.

Tang, G.J., Wang, H.Y., Wang, J.Y., Lee, C.C., Tseng, H.W., Wu, Y.L., Shyue, S.K., Lee, T.S., Kou, Y.R. (2011). Novel role of AMP-activated protein kinase signaling in cigarette smoke induction of IL-8 in human lung epithelial cells and lung inflammation in mice. *Free Radic Biol Med.*, 1;50(11):1492–502.

Terzioglu, E. (2004). İnflamasyonun immünolojik özellikleri, *ANKEM Dergisi*, 18 (Ek 2) 156-157.

Thacher, T.D. Fischer, P.R. Strand, M.A. Pettifor, J.M. (2006). Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Annals of Tropical Paediatrics*, 26(1): 1-16.

Theis, R.P. Dolwick Grieb, S.M. Burr, D. Siddiqui, T. Asal, N.R. (2008). Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC Cancer*, 24; 8: 387.

Torella, M.C., Rausch, A., Lasa, L., Zubiaurre, I. (2018). Vitamin D deficiency among inflammatory bowel disease patients in Argentina: a cross-sectional study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 55(3):216-220.

Travis, S.P.L. Stange, E.F. Le´mann, M. et al. (2006). European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. *Gut*, 55 (Suppl 1): 16-35.

Tredaniel, J. Boffetta, P. Buiatti, E. Saracci, R. Hirsch, A. (1997). Tobacco smoking and gastric cancer: review and metaanalysis. *International Journal of Cancer*, 72: 565-73.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması (KYTA) Türkiye: TC Sağlık Bakanlığı; 2012.

Türkiye MS Derneği. (2018). <https://www.turkiyemsderneği.org/ms-ve-sigara/> Web adresinden 23.04.2018 tarihinde edinilmiştir.

van der Vaart, H., Postma, D.S., Timens, W., ten Hacken, N.H. (2004). Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*, 59(8):713–21.

Veldman, C.M. Cantorna, M.T. Deluca, H.F. (2000). Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374:334–8.

Venugopal, S.K. Devaraj, S. Jialal, I. (2005). Effect of C-reactive protein on vascular cells evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 14: 33-37.

Vessey, M.P. Villard-Mackintosh, L. Yeates, D. (1987). Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*, 35: 457–464.

Vimaleswaran, K.S. Berry, D.J. (2013). Causal relationship between obesity and vitamin D Status: Bi-directional mendelian randomization analysis of multiple kohorts. *PLOS Medicine*, 10(2), 1-11.

Wacker, M. Holick, M.F. (2013). Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskelletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*, 5: 111-48.

Walker, V.P. Modlin, R.L. (2009). The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res*, 65: 106R-113R.

Walker, V.P. Modlin, R.L. (2009). The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research*, 65: 106-113

Wang XL, Wang J. (2005). Smoking-gene interaction and disease development: relevance to pancreatic cancer and atherosclerosis. *World Journal of Surgery*, 29: 344-53.

Wang, T.J. Pencina, M.J. Booth, S.L. Jacques, P.F. Ingelsson, E. Lanier, K. Benjamin, E.J. D'Agostino, R.B. Wolf, M. Vasan, R.S. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117: 503–11.

Weisman Y. (2010). Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatr Endocrinol Rev*, 8: 103107.

Weissman, G. In hammaton: Historical perspectives. In: Gallin J.I., et al (eds). *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed. New York: Raven Press, (1992) 5-13.

Westhoff, G. Rau, R. Zink, A. (2008). Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. *Rheumatology*, 47: 849-54.

WHO Adolescent Friendly Health Services, An Agenda for Change, 2002.

WHO Global Status Report on Noncommunicable Diseases, 2010.

WHO Global status report on noncommunicable diseases. 2014.

WHO Report on The Global Tobacco Epidemic, 2011, Warning About the Dangers of Tobacco.

WHO report on the global tobacco epidemic, 2015: Raising taxes on tobacco.

WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, Geneva: 2008.

Wise, R.A. (2008). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Course and Management In: Fishman AF; chief ed. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc. 729-46.

Wolf, M. Shah, A. Gutierrez, O. Ankers, E. Monroy, M. Tamez, H. Steele, D. Chang, Y. Camargo, C.A. Jr. Tonelli, M. Thadhani, R. (2007). Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*, 72(8): 1004-13

Wong, J. Tran, J. Thomas, D. Rosenblum, S. Zazra, J.J. Cain, J. Holick, M.F. (2002). Hypovitaminosis D(HVD) exacerbates secondary hyperparathyroidism early in the course of chronic kidney disease. Proceedings of the Endocrin Society's 84th Annual Meetings, June 19-22, 2- 557

Wong, P.K. Christie, J.J. Wark, J.D. (2007). The effects of smoking on bone health. *Clinical Science*, 113: 233-41.

Yeh, E.T. Willerson, J.T. (2003). Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*, 107: 370-71.

Yüksel, R.N. Altunsoy, N. Tikir, B. Külük, M.C. Ünal, K. Göka, S. (2014). Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(6):268-275.

Zebrack, J.S. Muhlestein, J.B. Horne, B.D. Anderson, J.L. Intermountain Heart Collaboration Study Group. (2002). C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *Journal of the American College of Cardiology*, 39: 632-7.

Zeegers, M.P. Tan, F.E. Dorant, E. van Den Brandt, P.A. (2000). The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 89: 630-9.

Zempleni, J. et al. (2008). Handbook of vitamins. 4th ed. CRC Press. New York. 608 p.

Zipitis, C.S. Akobeng, A.K. (2008). Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Disease in Childhood*, 93(6): 512.

Zittermann A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, 89:552–72.

EK: 1

SİGARA KULLANIMI İLE İLGİLİ ANKET

Tarih :

İsim-Soyisim baş harfleri:

Protokol no:

1. Cinsiyetiniz : Erkek() Kadın ()

2. Yaşınız :yıl

3. Boy uzunluğunuz :cm

4. Vücut ağırlığınız :kg

5. Medeni Durumunuz : Bekâr() Evli () Dul ()

6. Mesleğiniz:

7. Gündüz saatlerinde ortalama kaç saat açık havada çalışıyor/bulunuyorsunuz?

8. Sigara içiyor musunuz? Evet () Hayır () (Hayır ise 13'ten devam ediniz.)

İçiyorsanız;

9. Kaç yıldır sigara içiyorsunuz? ()

10. Günde kaç adet sigara içiyorsunuz? ()

11. Sigara içmeye kaç yaşında başladınız? ()

12. Sigarayı bıraktıysanız bırakma yaşınız? ()

13. Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz? (Vitamin ilaçları dahil)

Evet ise neler:.....

14. Doktor tarafından teşhisi konmuş herhangi bir hastalığınız var mı?

Evet () Hayır ()

15. Cevabınız evet ise teşhis edilen hastalığınız aşağıdakilerden hangisi/hangileridir? (Birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.)

1. Kalp-damar hastalıkları
2. Şeker hastalığı
3. Yüksek tansiyon
4. Kanser
5. Sindirim sistemi hastalıkları (karaciğer, safra kesesi, mide vb.)
6. Solunum sistemi hastalıkları (akciğer vb)
7. Ruhsal sorunlar (depresyon, aşırı yeme, kusma, gece yeme vb.)
8. Kas iskelet sistemi problemleri (osteoporoz, eklem ağrıları)
9. Endokrin (hormonal) hastalıklar
10. Menopoz
11. Vitamin ve mineral yetersizlikleri (Demir, D vitamini, B₁₂ vitamini yetersizliği vb.)
12. Diğer (belirtiniz)

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Celal KURT
Doğum Yeri/Tarihi : Şişli 02.02.1987
Yabancı Dili : İngilizce
E-Mail : ckurt1987@gmail.com
İletişim Bilgileri : 0(554) 190 0982

Derece	Bölüm/Program	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Yıl
Lisans	Biyoloji (İngilizce)	Abant İzzet Baysal Üni./BOLU	2010
Lise	Sayısal	Yenilevent Lisesi (YDA)/ İSTANBUL	2005

Görev	Görev Yeri	Yıl
Biyolog	Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi/GİRESUN	2015-Halen
Biyolog	Gölköy Devlet Hastanesi/ORDU	2014-2015