



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN DERECESİ İLE KOMORBİD HASTALIK
SAYISININ İLİŞKİSİ

Dr. Savaş Çelebi

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2019



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN DERECEŚİ İLE KOMORBİD HASTALIK
SAYISININ İLİŞKİSİ

Dr. Savaş Çelebi

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Fatih Borlu

Eğitim Sorumlusu

Prof. Dr. Yüksel Altuntaş

İstanbul, 2019

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatının icrasını öğrendiğim ve tıbbi nosyonunu kazandığım, İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki kıymetli hocalarıma, uzmanlarıma ve arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyuncaengin bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum, sabrı ve hoşgörüsü ile her zaman kendime örnek aldığım, “gerçek bir hekim” olmam hususunda beni teşvik eden ve hiçbir zaman yardımını esirgemeyen çok kıymetli hocam, tez danışmanım Sn. Uzm. Dr. Fatih BORLU’ya,

Asistanlık hayatım boyunca öncü ve ilerici fikirlerinden istifade etme, bilgi birikimi ve tecrübesinden faydalanma imkânına eriştiğim çok kıymetli hocam eğitim sorumlumuz Sn. Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ’a,

Her zaman yol gösterici olan kıymetli hocalarım Sn. Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. İlyas DÖKMETAS, Prof. Dr. Kadriye KILIÇKESMEZ, Prof. Dr. Ayşe Filiz KOŞAR, Doç. Dr. Taner BAŞTÜRK, Doç. Dr. Tamer SAKACI, Doç. Dr. Elbis Ahbap, Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK, Uzm. Dr. Masum Canat, Uzm. Dr. Gülhan İpek Deniz, Uzm. Dr. Mustafa Sevinç, Uzm. Dr. Ayda Batuhan DAMAR, Uzm. Dr. Kemal EROL, Uzm. Dr. Özgül Pamukçu Cerciz, Uzm. Dr. Pembe OKAYGÜN, Uzm. Dr. Umut KARABAY, Uzm. Dr. Nuri Barış Hasbal, Uzm. Dr. Emrah Erkan Mazi’ya,

Tez çalışmalarımda hususi desteklerini esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Sıdika Gülkan Özkan, Uzm. Dr. Alper COŞKUN, Uzm. Dr. Şermin DİNÇ SONUŞEN, Uzm. Dr. Serkan SELVİ, Dr. Gülnar Zeynalova, Dr. İbrahim DURAK, Dr. Aykut ŞAHİN, Dr. Ruken YILMAZ, Dr. Savaş DUMAN, Dr. Ezel GEDİK’e,

Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde birlikte çalışma imkânı bulduğum tüm diğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma,

Her zaman destek ve moralleri ile yanımda olan değerli dostlarım Zelal KARLI, Pakizer ASAN CEBECİ, Hasan SAZAK, Barış Yılmaz ATILĞAN, Ergin TÜY, Hüseyin NAZMAN, Ceyhan SERİN, Uğur TAŞAR, Ceylan AKBAŞ, Duygu TURAN’a,

Haklarımı asla ödeyemeyeceğim en başta annem Kadife ÇELEBİ, babam Hüseyin ÇELEBİ, dedem Ağa ÇELEBİ, halam Ezime ÇELEBİ, kardeşlerime ve destekleri bulunan tüm aile fertlerime sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Savaş Çelebi

İSTANBUL, 2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.VİTAMİN D SENTEZİ VE DEPOLANMASI.....	3
2.2.VİTAMİN D KATABOLİZMASI.....	5
2.3.VİTAMİN D KAYNAKLARI.....	6
2.4. VİTAMİN D ETKİ MEKANİZMASI.....	6
2.5. VİTAMİN D’NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ.....	8
2.6.VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE TANISI.....	8
2.7.VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ.....	11
2.7.1.Ciltten Azalmış Sentez.....	11
2.7.2.Azalmış Absorbsiyon.....	11
2.7.3.Artmış Sekestrasyon.....	11
2.7.4.Artmış Katabolizma.....	11

2.7.5.Genetik Hastalıklar.....	12
2.7.6.Edinilmiş Hastalıklar.....	12
2.7.7.Emzirme.....	12
2.7.8.Karaciğer ve Böbrek Hastalıkları.....	12
2.8.D VİTAMİNİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ.....	12
2.9.D VİTAMİNİNİN KEMİK DIŞI DOKULARDA ETKİLERİ.....	13
2.9.1.Vitamin D ve Kanser.....	14
2.9.2.Vitamin D ve Diyabet.....	15
2.9.3.Vitamin D ve Hipertansiyon.....	16
2.9.4.Vitamin D ve Kronik İskemik Kalp Hastalığı.....	17
2.9.5.Vitamin D ve İmmün Sistem.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
3.1.HASTA SEÇİMİ, GRUPLANDIRILMASI VE VERİ ANALİZİ.....	19
3.2.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ.....	23
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	23
3.4.ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	23
3.5.ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	23
4.BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇLAR.....	39
7.KAYNAKLAR.....	40
8.EKLER.....	50
EK 1: Tez Konusu Onay Formu.....	51
EK 2: Etik Kurul Onayı.....	52

9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	56
---------------------------------------	----



KISALTMALAR

1,25(OH)2 D	: 1,25- dihidroksivitamin D (D3)
25 (OH) D	: 25-hidroksivitamin D
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
AODM	: Adult Onset Diyabetes Mellitus
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
CRP	: C Reaktif Protein
DBP	: D Vitamini Bağlayıcı Protein
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EPIC	: "The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition"
EQUATOR	: "Enhancing the Quality and Transparency of Health Research"
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF-23	: Fibroblast Büyüme Faktörü -23
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HL	: Hodgkin Lenfoma
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HT	: Hipertansiyon

IKH	: İskemik Kalp Hastalığı
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
IOM	: "İnstitute Of Medicine"
ITP	: İmmun Trombositopenik Purpura
IU	: Uluslararası Ünite
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
KML	: Kronik Miyelositik Lösemi
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LC/MS	: Sıvı Kromatografisi/Tandem mass spektrometresi
M CSF	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MED	: Minimal Eritem Dozu
NHANES 3	: "The Third Health and Nutrition Examination Survey"
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
OPG	: Osteoprotegerin
PAI 1	: Plazminojen aktivatör inhibitör 1
PTH	: Paratiroid Hormon
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RANK	: Reseptöre Aktivatör Nükleer Kappa B
RANKL	: Reseptöre Aktivatör Nükleer Kappa B Ligand

SIL 6R	: Çözünür İnterlökin 6 Reseptörü
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	: "Statistical Package for The Social Sciences"
STROBE	: " The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology "
SUAM	: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TCL	: T Hücreli Lenfoma
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TRPV 6	: Transiyent Reseptör Potansiyel Vanilloid 6 Kanalı
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
TURDEP 2	: Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması 2
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDR-RXR	: Vitamin D-Retinoid X Reseptör Kompleksi
UV	: Ultra viyole

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: D vitamini düzeyleri

Tablo 3.1: Hastaların dahil edilme ve dışlama kriterleri

Tablo 3.2: Tanıların gruplandırılması

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı ve ortalama vitamin D düzeyleri

Tablo 4.2: Malignite dışı komorbid hastalık sayısı ve yüzdeleri

Tablo 4.3: D vitamini düzeylerine göre gruplardaki hasta sayısı ve oranları

Tablo 4.4: D vitamini gruplarına göre hematolojik malignite dağılımı

Tablo 4.5: D vitamini gruplarına göre solid organ malignite dağılımı

Tablo 4.6: D vitamini gruplarına göre malignite olmayan komorbid hastalıkların dağılımı

Tablo 4.7: Sadece tek hastalığı olan malignite dışı komorbid hastalıkların sayısı ve ortalama vitamin D düzeyleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Vitamin D2 ve Vitamin D3 biyokimyasal dönüşümü ve yapısı

Şekil 2.2: Vitamin D sentezi, düzenlenmesi ve reseptörleri aracılığı ile vücutta etkileri

Şekil 2.3: Vitamin D ve kemikte osteoklast dönüşüm aşamaları

Şekil 2.4: Vitamin D eksikliğinin nedenleri ve eksikliğinin vücutta meydana getirdiği sonuçlar

Şekil 2.5: Vitamin D ve hipertansiyon ilişkisinin muhtemel bileşenleri



ÖZET

D Vitamini Eksikliğinin Derecesi ile Komorbid Hastalık Sayısının İlişkisi

Amaç: Vitamin D eksikliği ile malign ve malign olmayan hastalıkların ilişkisinin irdelenmesidir.

Gereç ve yöntemler: Çalışmaya, 01.01.2018-01.01.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi SUAM Şişli Hamdiye Etfal İç Hastalıkları Kliniği'nde yatmış olan ve D vitamini bakılmış olan hastalar alındı. Çalışmaya dâhil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 436 hasta alındı. Vitamin D eksiklik derecesine göre 4 gruba ayrılarak, komorbid hastalık sayıları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) %73,6, vitamin D yetersizliği (<30 ng/ml) %92,6 oranında bulunmuştur. D vitamini eksikliği en sık olan hastalar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve KOAH'tır. D vitamini gruplarına göre solid organ malignite dağılımı incelendiğinde; solid organ malignitesi ve akciğer malignitesi oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Buna göre, vitamin D eksikliği oranı, özellikle akciğer malignitesi olmak üzere solid organ malignitelerinde anlamlıdır. Hematolojik maligniteler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Malignite dışı hastalıklar incelendi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,012$). Vitamin D düzeyleri derinleştikçe, KOAH sayısı arttığı görüldü. Kronik iskemik kalp hastalıkları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Türk toplumunda D vitamini eksikliği %93 oranında görülmektedir. Çalışmamızda tüm hasta gruplarında D vitamini eksikliği oldukça sıktır. Bu çalışma doğrultusunda D vitamini eksikliği ile hastalıkların sıklığını ilişkilendirmek oldukça zor olacaktır. Bu sonuca varabilmek için kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Vitamin D, kronik hastalık, komorbid hastalık, kolekalsiferol

ABSTRACT

The Relationship Between The Degree of Vitamin D Deficiency and The Number of Comorbid Diseases

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between vitamin D deficiency and the group of diseases which includes malign and non-malign ones.

Materials and Methods: The patients who were hospitalized at SBU Şişli Hamidiye Etfal SUAM Internal Medicine Clinic between the dates of 01.01.2018 and 01.01.2019 were included in the study. 436 patients who met the inclusion and exclusion criteria were included. By the dividing into 4 groups according to the degree of vitamin D deficiency, the numbers of comorbid diseases were compared.

Results: In our study, the rate of vitamin D deficiency (<20 ng/ml) was found as 73.6%, on the other hand vitamin D insufficiency (<30 ng/ml) was found as 92.6%. The patients who have diseases such as diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, COPD generate the most common group of vitamin D deficiency. When the distribution of solid organ malignancy according to vitamin D levels was examined, there was a statistically significant difference between the groups in terms of solid organ malignancy and lung malignancy rates ($p<0,05$). Accordingly, the rate of vitamin D deficiency is significant in solid organ malignancies, especially lung malignancy. There was no statistically significant difference in hematologic malignancies ($p>0,05$). Furthermore, non-malignant diseases were examined. A statistically significant relationship was found between the groups in terms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) rates ($p=0,012$). As the level of serum vitamin D decreases, the number of COPD patients increases. Statistically significant relationship was found between the groups in terms of chronic ischemic heart diseases ($p<0,05$).

Conclusion: Vitamin D deficiency is a highly prevalent condition, presents in approximately 93% of the Turkish population. In our study, vitamin D deficiency was quite common in all groups of patients. Based on this study, it will be very difficult to relate the frequency of the diseases with vitamin D deficiency. To reach these results, controlled and also prospective studies are needed.

Keywords: Vitamin D, chronic disease, comorbid disease, cholecalciferol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan beslenmesinde büyük öneme sahip olan vitaminler vücutta önemli yolaklarda yer almaktadır. Bu vitaminler arasında, D vitamininin önemi gittikçe artmaktadır. Vitamin D, kemik ve mineral (kalsiyum, fosfor) metabolizmasının temeli olan bir hormondur (14,57). D vitaminin klasik bilgilerimiz dışında, yapılan çalışmalar ile birçok doku ve hücrede reseptörleri bulunan bir vitamin olduğu gösterilmiştir. Vitamin D reseptörlerinin (VDR) sadece kas-iskelet sisteminde değil, pankreas, ince ve kalın bağırsaklar, miyokard, endotel hücreleri, sinir sistemi, immun sistem dahil birçok hücrede hatta megakaryosit çekirdeğinde bile bulunduğu gösterilmeye başlanmıştır (1,2,7).

Vitamin D'nin hormonal sistemlerle yakın ilişkisi olduğunu, hücre farklılaşması, çoğalması üzerinde önemli etkileri olduğu ortaya koyulmuştur. Bunun ötesinde, klinik pratikte önemli yansımalar bulacağı şüphe götürmeyen immün sistemi regüle eden fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir (2,6). D vitamin eksikliği, enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlığının yanı sıra malignite insidansında artış ile de ilişkili bulunmuştur (3,4,6).

Vitamin D eksikliğinin en ağır formunda osteomalazi ve raşitizm klinikte karşımıza çıkmaktadır (5). Daha az şiddetli eksiklikte ise tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus, multipl skleroz, romatoid artrit, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kanser (kolon, meme, prostat, mesane vb.) gibi hastalıklara eğilimin artacağını iddia eden çalışmalar vardır (8-10). Çalışmalarda D vitaminin eksikliğinin derinliği ile kardiyak hastalıklar arasında ilişki bulunmuştur ve vitamin D eksikliği derinleştikçe, kardiyak hastalık prevalansında artış olduğu ve yaşla birlikte bu artışın daha sık olduğu gösterilmiştir (8,9).

D vitamininin tromboz-hemostaz dengesinde de rolü olduğu; plazminojen aktivatör inhibitörü -1 (PAI-1), doku faktörü, trombomodulin düzeylerini azaltması yönünde etkisi olduğuna dair çalışmalar da vardır (11). Bu konuyla ilgili yapılmış deneysel ve klinik çalışmalar, az sayıda ve yenidir. Yapılan çalışmalar da D vitamini eksikliğinin dünya genelinde yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir (14).

Bu çalışmada; eğer vitamin D, gerçekten klasik bilgilerimiz dışında hemen her dokuda ve hücrede reseptörleri bulunan bir vitamin ise eksiklik ve yetersizliğinin şiddetiyle orantılı sayıda komorbid hastalık tablosu yapabileceği araştırılmış ve ileride yapılabilcek çalışmalara katkı sağlaması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN D SENTEZİ VE DEPOLANMASI

D vitamini, sekosteroid yapıda prohormon olup, yağda çözünen yapıdadır ve kalsiyum, fosfor dengesini düzenlemekte görevi olduğu bilinmektedir (14,18). Vücutta kullanılacak aktif D vitamininin (kolekalsiferol) büyük kısmı 290-315 nm dalga boyundaki güneş ışınlarının deriyle teması ile elde edilirken (%80-90); az bir kısmı da hayvansal ve bitkisel besinlerle sağlanmaktadır (%10-20). Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezlenmesinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi daha çok Nisan-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı, saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20 000 IU vitamin D dozuna eşdeğer seviyede vitamin D sentezi gerçekleşebilmektedir. Ellerin, yüzün ve kolların güneş ışınlarına maruz kalması (~%15 vücut yüzeyi) ~1/3 MED: ~1000 IU' ya tekabül eder. Kış mevsimi, koyu cilt, güneş koruyucu kremler ve yaşlılık daha az vitamin D sentezine neden olur. 1/3 MED üretebilmek için güneş ışığına maruz kalmanın miktarı enleme, mevsime, gün içindeki saate, deri tipine göre değişmektedir.

Ekolojik çalışmalarda yaşanan bölgenin enlemi ve güneş ışınlarının yoğunluğu ile ilgili olarak özellikle prostat, meme, kolon, over gibi kanserlerin insidans veya mortalitesinin değişebileceği gösterilmiştir (30). Güneşten az yararlanan yüksek paralellerde (37. paralelin kuzeyi) yaşayanlarda bu kanserlerin daha sık, ekvator bölgesinde yaşayanlarda ise daha az görüldüğünün tespit edilmesi üzerine güneş ışığı ve D vitamininden yararlanma üzerine yapılan bilimsel çalışmalar daha da arttırılmıştır. 37. paralel ülkemizde de İzmir, Konya, Van hattından geçmektedir. Bu paralelin kuzeyinde nüfusun %70'i yaşamakta olup coğrafi olarak risk altında olduğu ifade edilmektedir.

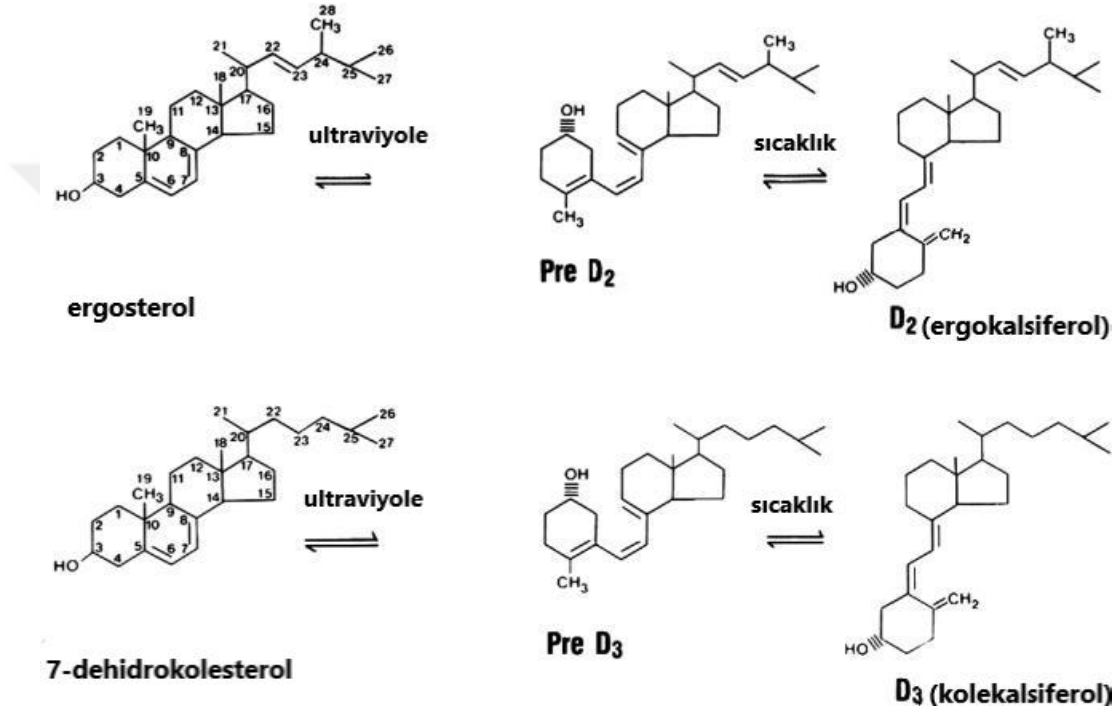
Hayvansal ve bitkisel besinlerden alınan D vitamini bağırsaklardan, safra asitleri aracılığı ile emilir ve bu oran olarak az miktardadır. D vitamini lipofilik bir hormondur, bağırsak hücrelerinden (enterosit) emilip şilomikronlara katılarak, portal ven yoluyla başlıca depo edileceği karaciğere taşınır ve burada depolanır. Yüksek miktarda alınırsa, yağ doku depo görevini üstlenir.

Büyük kısmı, güneş ışınlarının etkisi ile deride yer alan 7-dehidrokolesterolden (provitamin D3) nonenzimatik fotolizden üretilen bu vitamin, lenfatik sistem yoluyla dolaşıma geçer, karaciğerde üretilen alfa globülin yapısındaki vitamin D bağlayıcı proteinlerine (DBP) bağlanarak kan yoluyla ilgili organlara taşınır (12,17).

Deriden ve sindirim sisteminden emilip karaciğere gelen vitamin D burada, 25-vitamin-D hidroksilaz ile 25.konumunda hidroksillenir ve 25-OH-vitamin D3'e (kalsidiol) dönüştürülür. Bu formu, kanda majör dolaşan ve depo edilen formudur. Kalsidiol taşınması çoğunlukla D vitamini bağlayıcı proteinler (DBP, %88) ile %0,03 serbest olarak, gerisi ise albümin ile olmaktadır. Kalsidiol yarılanma ömrü yaklaşık 3 hafta kadardır.

Kalsidiol olarak karaciğerde bulunan formu, kan dolaşımı yoluyla böbreklere taşınır ve burada DBP'lere bağlanır. Kalsidiol böbreklerde proksimal tübüllere DBP aracılığı ile alınır. 25(OH)D ve DBP'nin proksimal renal tübülden absorbe edilebilmesi için megalin reseptörü gereklidir. Burada 1,25-vitamin D3 hidroksilaz (1-alfa hidroksilaz) enzimi aracılığı ile hidroksilasyona uğrar ve 1,25(OH)2D (kalsitriol)'e dönüşür (15). Kalsitriol, en güçlü vitamin D metabolitidir (13). Aktif vitamin D üretimi, kan kalsiyum seviyelerinin negatif feedback kontrolündedir. Aktif D vitamini üretiminde, 1-alfa hidroksilaz enzimi görev alıp, bu enzim anahtar enzimdir. Bu enzimi aktiveleyen parathormon (PTH), düşük kan fosfor ve kalsiyum seviyeleri; inaktive edenler de kalsitriol ve FGF-23'tür. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince bağırsak hücrelerinde Na-PO4 kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25(OH)2D yapımını baskılamakta ve 24 -hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)2D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (69).

D vitaminleri steroid grubunda olup, dört halka yapıları olmadığından gerçek anlamda steroid değildir. Organizmada hormon benzeri işlevlere sahiptir. Bitkisel kaynaklı D2 vitamini (ergokalsiferol), ultraviyole ışınlarının etkisi ile deri altı dokudan endojen olarak sentezlenebilen D3 vitamini (kolekalsiferol) vardır. Vitamin D2 ve vitamin D'ün her ikisi de benzer yollarla metabolize olmakta ve eşit biyolojik güce sahiptirler (18). D vitamini formları olan D2 (ergokalsiferol), D3 (kolekalsiferol) dönüşümü ve yapısı Şekil 2.1'de gösterilmiştir (68).



Şekil.2.1: Vitamin D2 ve Vitamin D3 biyokimyasal dönüşümü ve yapısı (68). D2: ergokalsiferol, D3: kolekalsiferol.

2.2. VİTAMİN D KATABOLİZMASI

Vitamin D, karaciğer ve böbrekte yıkıma uğrar. Bu işlem 24-hidroksilasyon ile olur. 24,25(OH)₂D hidrofildir ve böbreklerden hızlıca atılır (16). 1,25(OH)₂D 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu aracılığı ile atılmış olur (17).

2.3. VİTAMİN D KAYNAKLARI

En önemli kaynağı tabii ki güneş ışınları aracılığı ile ciltte sentezlenen aktif vitamin D'dir (%80-90). Bunun dışında besin olarak balık türleri, süt, brokoli, maydanoz, su teresi, yumurta sarısı D vitamini içerir; ancak günlük olarak vücut için yeterli düzeyde değildir (%10-20). Güneşten yeterince faydalanılabılırsa, ek destek almaya gerek yoktur (18).

2.4. VİTAMİN D ETKİ MEKANİZMASI

Vitamin D, esas olarak kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynamaktadır ve prohormon olarak bilinmektedir. Kemik, cilt, bağırsak, böbrekler bu metabolizmayı düzenlemede vücudumuzdaki ana organlardır.

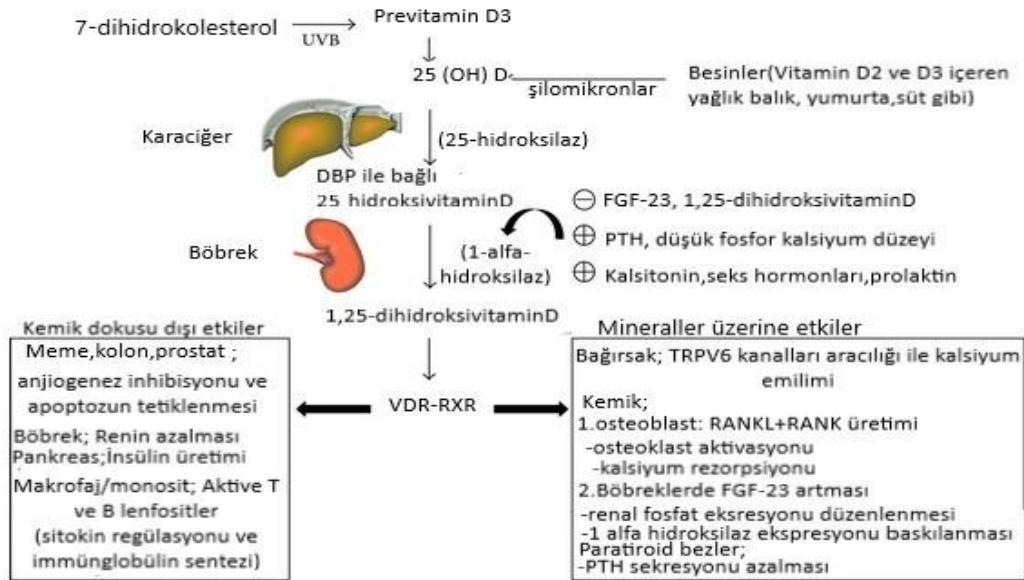
1,25(OH)₂D, ciltte fibroblast ve keratinosit gelişimini inhibe eder. Ayrıca PTH üretimini inhibe eder. T hücrelerinden IL 2 ve B hücrelerinden immünoglobulin oluşumunu azaltır, kontrolünü sağlar (21). Bu durumda da immün sistem bozuk olan hastalarda, hastalık sıklığını arttırabileceği, mevcut hastalıkların da şiddetini arttırabileceği görülmüştür. Çeşitli sayıda tümör hücrelerinde de (meme, prostat vs.) 1,25(OH)₂D reseptörleri bulunmaktadır ve proliferasyon hızını azaltıp, farklılaşmayı arttırarak bu hormona cevap verirler.

Vitamin D etkisini nükleer bir reseptör olan Vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden göstermektedir. VDR steroid retinoid -tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. Şimdiye kadar otuzdan fazla dokuda olduğu bilinmektedir. Vitamin D reseptörleri bağırsak, kemik, böbrek dışında; bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt fibroblastları, keratinositler, meme, hipofiz hücreleri, paratiroid bezleri, pankreas beta hücreleri, mide hücreleri, karaciğer hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, plasenta, aortik endotelyal hücreler, gelişimdeki miyeloblast,

dolaşımdaki monositler ile aktive T hücreleri ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır (19-20).

VDR, 12q13-14 kromozomunda bulunan, 427 aminoasitten meydana gelen 50 Kd'luk bir proteindir. Bu proteinin hormon bağlayıcı kısmı, N-terminal bölgesi ve DNA bağlayıcı bölgesi mevcuttur. Aktive haldeki VDR, kemiklerde osteokalsin ve alkalen fosfataz üretimini aktive eder. Aynı zamanda bağırsaklarda kalsiyum bağlayıcı protein sentezini de artırır (21).

D vitamini transkripsiyon faktörlerinin etkilerini değiştirebilir ve immün sistemimiz üzerinde önemli olaylar meydana getirebilir (22). Deri, meme ve prostat kanserlerinde vitamin D'nin proliferasyonu önleyici etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (23). Pankreas beta hücrelerinde VDR mevcut olduğu gösterilmiş olup, bu durumun sitokin saldırısına karşı hücrelerin kaybından koruduğu saptanmıştır (24). Şekil 2.2'de vitamin D sentezi, düzenlenmesi ve reseptörleri aracılığı ile vücutta kemik dokusu dışı etkiler ve mineraller üzerine etkileri gösterilmiştir (66).



Şekil.2.2: Vitamin D sentezi, düzenlenmesi ve reseptörleri aracılığı ile vücutta etkileri (66). DBP: d vitamini bağlayan protein, VDR- RXR: vitamin D- retinoid x reseptör kompleksi, FGF-23: fibroblast growth faktör, PTH: parathormon, RANKL: reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand, RANK: reseptör aktivatör nükleer kappa B, TRPV6: transient reseptör potansiyel vanilloid 6 kanalı

2.5. VİTAMİN D’NİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Vitamin D başlıca kemik, kas iskelet sistemi, bağırsak, böbrekler üzerine etki göstermektedir. Öncelikli kemik üzerine etkilerini ele alırsak, vücutta kalsiyum metabolizmasını düzenler. Dışardan alım olmamasına rağmen kalsiyum seviyelerini düzenleyebilir. Parathormon birlikte kemiklerden kalsiyum salınımına katkı sağlar.

Bağırsaklardan kalsiyum ve fosforun geçişini sağlamaya yardımcı olur. Vitamin D düzeyi normal aralıkta olan kişilerde, bağırsaklardan kalsiyum emilimi %30 civarında, fosfor emilimi %80 civarındadır ve bu kalsiyum düzeyleri büyüme, gebelik dönemlerinde %80’e çıkmaktadır.

Vitamin D eksikliği olan kişilerde genellikle kas zayıflığına bağlı güçsüzlük halsizlik görülebilmektedir ve bu vitaminin desteği sağlandığı zaman da mevcut semptomlar düzelmektedir.

Erişkinlerde düşük olan D vitamini düzeyleri osteopeni, osteoporoz ve kırıklara eğilim yapabilmektedir. Yaşlı popülasyonda ise ek olarak kas güçsüzlüğü, dengesizlik yapıp düşmelere kırıklara sebebiyet verebilir. 65 yaş üzeri popülasyonda kırık, düşme riskinin azaltılması için D vitamini düzeyinin 30 ng/dl ve üzerinde olması önerilmektedir. Vitamin D düzeyi düşüklüğüne bağlı kas ağrıları daha çok proksimal kas gruplarında görülmektedir ve tedavi sonucunda bu kas gruplarındaki güçsüzlüğün azaldığı gösterilmiştir.

2.6. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE TANISI

Serum 25(OH)D’nin optimal düzeyi çoğu otorite tarafından 30 ng/ml ve üzeri kabul edilmektedir. İnsanlarda vitamin D düzeyi ölçümünde, serum 25(OH)D seviyesi bakılmakta olup yarı ömrü 2-3 haftadır ve vücudun rezerv durumunu da

gösterir. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D ölçüm için uygun değildir; çünkü yarı ömrü kısadır (4-6 saat) ve kandaki düzeyi düşüktür. Serum 25(OH)D'nin, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/tandem mass spectrometresi (LC/MS) yöntemleri ile ölçülmesi güvenilirdir (62,63).

Serum 25(OH)D seviyesi ≤ 10 ng/ml ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise eksiklik, 20-30 ng/ml ise orta derecede eksiklik veya yetersizlik, ≥ 30 ng/ml ise yeterli, 40-50 ng/ml ise ideal, >150 ng/ml ise toksik olarak kabul edilir. Bu sınıflama Tablo 2.1. de gösterilmiştir (25).

Tablo 2.1. D vitamini düzeyleri (25)

Serum 25-hidroksivitamin D (ng/ml)	Vitamin D düzeyleri
<10	Ciddi eksiklik
10-20	Eksiklik
20-30	Yetersizlik
≥ 30	Yeterli
>150	Toksik

Serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde elde edilen veriler oldukça güçlüdür (58,59). Böyle olmasına rağmen, kemik sağlığı için en uygun 25(OH)D düzeyi konusunda tam bir görüş birliğine varılamamıştır. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM), 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli düzeyde bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslararası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en az seviyeye indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (60-61). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu da 25(OH)D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul etmiştir (78).

Medikal tedavide kolekalsiferol (D3) tercih edilmesi önerilir. Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır. Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml değerinin altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme dozu olarak da 8 hafta (2 ay) boyunca, haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmesi önerilmektedir. Serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduğunda, günde 800-1500 IU oral yol ile idame şeklinde devam edilebilir. 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml arasında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur; idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanması uygundur. Obez yetişkinlerde, vitamin D emilim bozukluğu (malabsorbsiyon) olanlarda, vitamin D katabolizmasını arttıran ilaçlar kullananlarda tedavi dozu 2-3 kat fazla olması önerilmektedir (64).

Vitamin D eksikliği oldukça yaygın olmasına rağmen, toplumun genelinin taranması önerilmemektedir. 25(OH)D eksikliği yönünden, yüksek risk grubuna giren kişilerin taranması önerilmektedir. D vitamini eksikliği yönünden yüksek riskli gruplar şunlardır:

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Osteoporoz
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
- Osteomalazi
- Malabsorbsiyon sendromları (yağların emilimi bozularak vb.)
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hiperparatiroidi

2.7. VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN NEDENLERİ

2.7.1. Ciltten Azalmış Sentez

Kişinin koyu cilt rengine sahip olması, güneş koruyucu kullanımı, mevsim şartlarının kış ve güneşsiz gün ile daha çok seyretmesi, ülkesinin bulunduğu enlemin yeterince güneş ışığı alamaması, yaşın ileri olması, cilt grefti bulunması sentezi olumsuz etkileyen durumlardır. Koyu tenli insanlarda oldukça yoğun bulunan melanin, ultraviyole ışınlarının emilimini inhibe eder. Bu yüzden koyu tenlilerin daha uzun süre güneş ışığına maruz kalması gerekir.

Kuzey yarımkürede vitamin D düzeyi en yüksek seviyelerde bulunur. Kış mevsiminde daha az düzeyde bulunmaktadır. Bulut ve nem yoğunluğunun fazla olduğu yerlerde yaşamak da emilimi olumsuz yönde etkiler (27). Yaşlanmayla birlikte, vitamin D öncülü olan 7-dehidrokolesterolün miktarı azalır ve üretim de azalır.

2.7.2. Azalmış Absorbsiyon

Emilim bozukluğu yaratan durumların bulunması örnek verilebilir (Kistik fibrozis, Çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, Crohn hastalığı, gastrektomi, kolesterol absorpsiyonunu azaltan tedavi yöntemleri).

2.7.3. Artmış Sekestrasyon

Kişide obezite olması, yağda çözünen vitaminin dolaşımında olması yerine yağ dokuda depo edilmesine neden olur ve vitamin düzeyi azalır. Normal kilolu bireylerde vitamin D vücut yağında birikerek, kışın eksilen vitamini sağlamaya yardımcı olur; ancak obezite olan kişilerde yağ doku fazladır ve birikerek, dolaşıma yeterince katılamaz.

2.7.4. Artmış Katabolizma

Antikonvülzan (fenitoin, fenobarbital), glukokortikoidler, antifungal ilaçlar (ketokonazol), antitüberküloz ilaçlar (izoniazid, rifampisin), aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanların kullanımının olması yol açabilir.

2.7.5. Genetik Hastalıklar

Raşıtıme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci (Hereditör vitamin D-bağımlı rikets) yapan hastalıklar neden olabilir.

2.7.6. Edinilmiş Hastalıklar

Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar sebep olabilir.

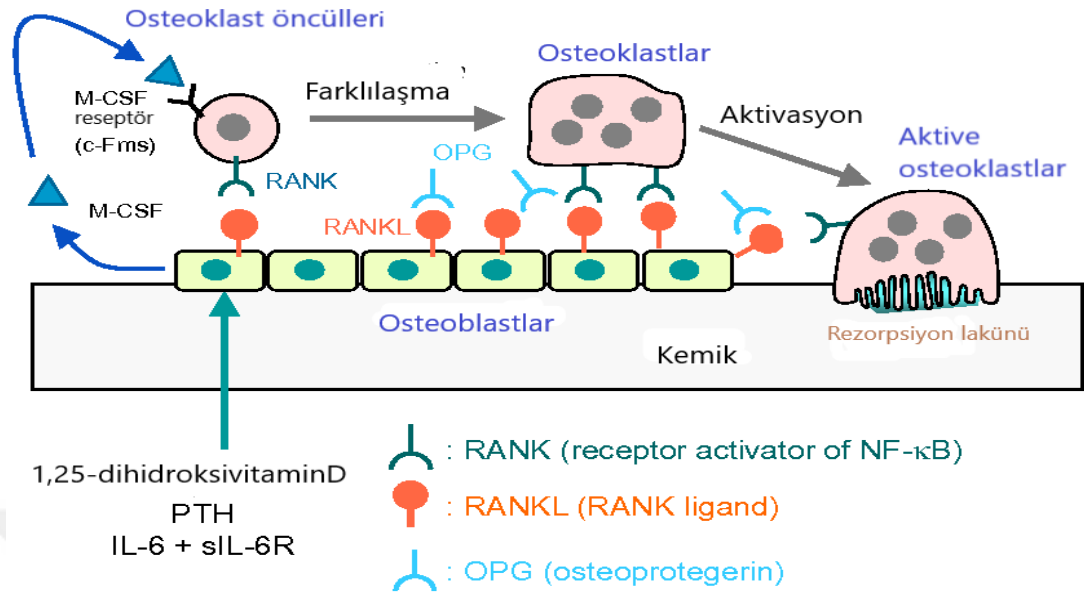
2.7.7. Emzirme

2.7.8. Karaciğer ve Böbrek Hastalıkları

Karaciğer yetmezliği 25(OH)D sentezinin azalmasına bağlı olarak, nefrotik proteinüri ise 25(OH)D'nin artmış üriner kaybına sebep olarak vitamin eksiklik yapar (26).

2.8. D VİTAMİNİNİN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

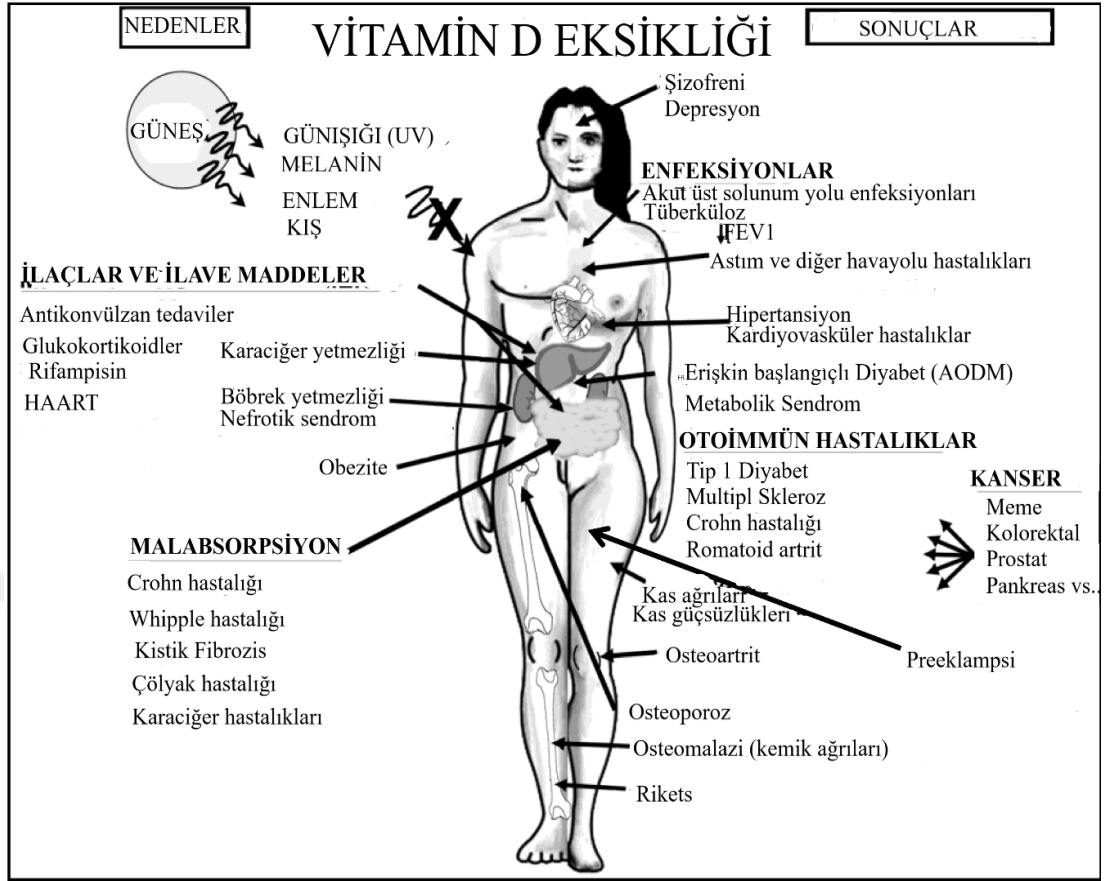
Aktif vitamin D'nin kemik üzerine çok sayıda etkileri bulunmaktadır. Temel görevi, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini düzenlemek ve kemik matriks ortamının stabilitesini sağlamaktır. Vitamin D, gıdalarla kalsiyum alınmasa bile kandaki kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta kalmasını sağlar. Bunu da PTH ile korele olarak sağlar. PTH kemikten kalsiyum salınımı yapar. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde nükleer faktör kappa'nın reseptör aktivatörü (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- RANK) ligandının üretimini uyarır. İmmatür osteoklastların matür osteoklastlara dönüşümünde RANK ligandı (RANKL) rol alır. RANK ligandı, RANK reseptöre bağlanarak bu görevi sağlar. Matür osteoklastlar, kemikten kalsiyum ve fosforun dolaşıma geçmesinde görev alır (28). Vitamin D ve kemikte osteoklast dönüşüm aşamaları Şekil 2.3'te gösterilmiştir (71).



Şekil.2.3: Vitamin D ve kemikte osteoklast dönüşüm aşamaları (71). OPG: osteoprotegerin, RANK: reseptör aktivator nükleer kappa b, RANKL: reseptör aktivator nükleer kappa b ligand, PTH: paratiroid hormon, M-CSF: makrofaj koloni stimüle edici faktör, IL-6: interlökin-6, sIL-6R: çözünür interlökin-6 reseptörü.

2.9. D VİTAMİNİNİN KEMİK DIŞI DOKULARDA ETKİLERİ

D vitaminin kalsiyum, fosfor metabolizmasını düzenlediği bilinmektedir. Bunun dışında son zamanlarda yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarla bu hormon reseptörlerinin sadece kas- iskelet sisteminde değil, pankreas, ince ve kalın bağırsaklar, miyokard, endotel hücreleri, sinir sistemi, immün sistem dahil birçok hücrede hatta megakaryosit çekirdeğinde bile bulunduğu gösterilmeye başlanmıştır (1,2,6). Bu nedenle kardiyak, metabolik, immün sistem, kanser gibi hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar son dönemde yapılmaya başlanmıştır. Şekil 2.4'te vitamin D eksikliğinin nedenleri ve eksikliğinin vücutta meydana getirdiği sonuçlar gösterilmiştir (67).



Şekil 2.4: Vitamin D eksikliğinin nedenleri ve eksikliğinin vücutta meydana getirdiği sonuçlar (67).
FEV 1: birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, HAART: high active antiretroviral therapy (yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi), AODM: adult onset diyabetes mellitus, UV: ultraviyole

2.9.1. Vitamin D ve Kanser

Vitamin D Bağlayıcı protein (VDR), vitaminin ve metabolitlerinin hücrelere taşınmasında rol oynar. Yapılan bazı çalışmalarda, DBP ve vitamin D eksikliğinde kolorektal, meme, prostat gibi çeşitli kanserlere eğilimin arttığı gösterilmiştir (29,30). Özellikle Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yoğun olduğu ve D vitamini eksikliğinin birlikte olduğu bölgelerde; akciğer, mide, kolorektal, özofagus, meme, beyin, over, lenfoma, prostat, mesane maligniteleriyle ilişkili olduğu ifade edilmektedir (31).

Freedman DM ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı prospektif bir araştırmada, 25(OH)2D düzeyi azaldıkça, kolorektal kanser

mortalitesinin arttığı ve D vitamini düzeyi ile kanser mortalitesi arasında terş ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyi 50 nmol/L'den düşük (20 ng/ml) olan hastalar, 80 nmol/L'den yüksek (32 ng/ml) olan hastalarla mukayese edildiğinde, vitamin D eksikliği olmayan grupta kolorektal kanser riskinde %72 azalma olduğu görülmüştür (32). Kronik miyelositer lösemi (KML) için karakteristik olan Philadelphia kromozomu, bazı akut lenfoblastik lösemilerde de (ALL) görülmüştür. Yeterli düzeyde serum 25(OH)D düzeyleri ile Philadelphia kromozomu pozitif olan lösemilerdeki moleküler yanıtla pozitif korele bulunmuştur (75). EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) yaptığı toplamda 7,1 yıl süren ve 2254 hastanın dahil edildiği vaka kontrol çalışmasında 25(OH)D düzeyleri ile lenfomalar arasındaki ilişkiye bakılmıştır. İki yıl ve üzeri olan kronik lenfositer lösemi (KLL) vakalarında, yüksek serum 25(OH)D düzeylerinin KLL gelişimine karşı koruyucu etkileri olduğu gözlenmiştir (77). Yeni tanı Non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı 983 hastanın olduğu bir çalışmada, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve T hücreli lenfomalıların (TCL) %44'ünde yetersiz serum 25(OH)D düzeyleri olduğu saptanmıştır (72).

2.9.2. Vitamin D ve Diyabet

D vitamini eksikliğinin, diyabet gelişimi ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (35). Tip 1 DM ile ilişkilendirilme, D vitamininin immün sistem üzerine olan etkileriyle açıklanmaktadır (39). Tip 2 DM ile ilişkilendirilme beta hücre aktivitesinin ve insülin duyarlılığının D vitaminiyle artması aracılığı ile ilişkilendirilmiştir (34). Finlandiya'da yapılan uzun süreli bir çalışmada, yaşamın ilk yılındaki çocuklara günlük 2000 IU vitamin D replasmanı yapılmış ve Tip 1 DM gelişme riski %88 azalmıştır (40).

Yapılan son çalışmalar göstermiştir ki, 25 (OH) D düzeyleri ile Tip 2 DM, pankreas beta hücreleri fonksiyonları, beden kitle indeksi, obezite arasında ters korelasyon mevcuttur (36,37).

Özellikle obezite olması, metabolik sendrom ve Tip 2 DM'nin beraber olması, düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (33). Vitamin D eksikliği insülin salgılanmasını bozarak, glukoz intoleransına sebebiyet verebilmektedir (34). Vitamin D desteği ile beta hücre fonksiyonlarının arttığı ve glukoz sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir (38).

Badawi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da hem kadın hem erkeklerde serum 25(OH)D düzeyleri ile insülin direnci arasında anlamlı negatif yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (85).

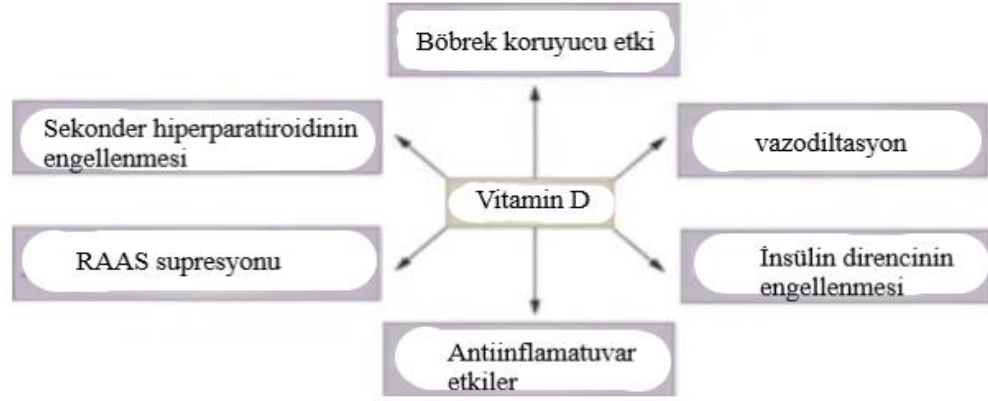
Pankreasta bulunan kalbindin adlı sitozolik protein, intrasellüler kalsiyum regülasyonu üzerinden insülin salgılanmasını düzenler ve pankreatik beta hücrelerinin apoptozunu engeller. Kalbindinin kontrolü D vitamini tarafından yapılmaktadır (65).

2.9.3. Vitamin D ve Hipertansiyon

Hipertansiyon sıklığı coğrafya ve etnisiteye bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Kuzey yarım kürede hipertansiyon riski, güneyden kuzeye gidildikçe artış göstermektedir (41). Vitamin D düzeyi ile hipertansiyon riski arasında ilişki olduğuna dair görüş, hipertansiyon gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörü olan BMI (vücut kitle indeksi) ile 25-OH-Vitamin D3 düzeyi arasındaki negatif korelasyonun da gösterilmesiyle kuvvetlenmiştir.

NHANES 3 (The Third Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında, antihipertansif medikal tedavi almamış olan hastalarda, ortalama sistolik kan basıncı değerleri ile D vitamini düzeylerinin ters ilişkili olduğu ve bu ilişkinin 50 yaş üzerinde kuvvetlendiği raporlanmıştır (42). Yeterli vitamin D seviyesi renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) downregülasyonunu ile hipertansiyon gelişimini azaltır. Vitamin D, RAAS üzerine etkisiyle kardiyak hipertrofi ve kontraktilite artışını baskılayarak, ani kardiyak ölüm ve kalp krizinden

doğabilecek mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunur. D vitamini ve hipertansiyon ilişkisinin muhtemel bileşenleri Şekil 2.5’te gösterilmiştir (70).



Şekil 2.5: Vitamin D ve hipertansiyon ilişkisinin muhtemel bileşenleri (70). RAAS: renin anjiotensin aldosteron sistemi.

2.9.4. Vitamin D ve Kronik İskemik Kalp Hastalığı

Kronik kardiyovasküler hastalık patogenezinde çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Klinik çalışmalar göstermiştir ki düşük serum 25(OH)D düzeyleri yüksek kan kolesterolü, sigara içimi, obezite, yüksek kan basıncı, diyabetle birlikte kardiyovasküler hastalık oluşumunda yakından ilişkilidir (43). Vitamin D’nin kardiyovasküler sistem açısından rolüne bakıldığında VDR’nin sadece kalpte olmadığı, tüm kardiyasküler sistemde bulunduğunu göstermiştir (44). Geniş epidemiyolojik çalışmalar da göstermiştir ki; vitamin D düşüklüğü, kardiyovasküler hastalık oluşumunda risk taşımaktadır (9).

Framingham offspring çalışmasında 5 yıllık takipte 25(OH)D düzeyi <15 ng/mL olan hastalarda, kardiyovasküler olay insidansının 25(OH)D düzeyi >15 ng/mL olanlara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür (45). Vitamin D’nin endotelial sistem üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Endotelial hücrelerde nitrik oksit üretimini stimüler eder; çeşitli genomik ve non genomik yolları kullanarak, hücreleri oksidatif strese korumayı sağlar ve hücrelerin apoptozunu engeller (46-49).

Vitamin D ayrıca antikoagulan aktivite göstermektedir. Bunu da prokoagulan ve antifibrinolitik faktörlerinin üretimini regüle ederek gösterir (50). Düşük vitamin D düzeylerinde proinflatuvar sitokin salınım ve aktivasyonu olup, kardiyovasküler hastalık riski artar. Risk artımını da endotelial disfonksiyon yaparak ve arteriyel damar sertleşmesine neden olarak yapar (51).

2.9.5. Vitamin D ve İmmün Sistem

Vitamin D, immün sistem üzerine düzenleyiciyi etkiyi, inflamatuvar reaksiyonu ve otoimmün olayları inhibe ederek gösterir. Vitamin D, VDR ile birlikte immün sistem biyolojisi üzerine önemli rol oynar (52,53). İnsan vücudunda makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler, monositler, T ve B lenfositler VDR eksprese ederler. Vitamin D'nin T lenfositlerindeki VDR ile kombinasyonu Th1 hücrelerinin çalışmasını inhibe eder. Böylece CD4+ T hücrelerinde IL 2, INF gama, TNF alfa, TNF beta salınımını engelleyip, kronik otoimmün hastalık gelişiminin önlenmesinde rol oynar (54). Dendritik hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşmasını inhibe ederek, kazanılmış immün sistemin aktivasyonunu azaltır ve bu vitamin eksikliğinin teorik olarak otoimmün hastalık gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir (55). Ayrıca vitamin D, B lenfositleri kontrol ederek immunglobulinlerin salınımını inhibe eder.

D vitamini, kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltmasına karşın, doğal bağışıklık sistem hücrelerinin aktivasyonunda rol oynamaktadır. Monosit ve makrofajların bakteri ile karşılaşması sonrasında, VDR aktivasyonunda ve 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunda, 48 saat sonra artış meydana gelmektedir.

D vitamininin immün sistem üzerindeki etkileri, eksikliğinde görülen kardiyovasküler risk artışından sorumlu tutulmuştur. D vitamini replasmanı ile inflamatuvar göstergeler olan CRP, ESH ve sitokin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.06.2019 tarihli, 2433 sayılı karar no'su ile etik kurul onayı ve hastane veri tabanına erişim için başhekimlikten gerekli izinler alınmıştır. Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı çalışmadır. İstatistiksel analiz bölümünde bahsedilen analizlerin yapılabilmesi için, hastaların doğum tarihi, cinsiyetleri, serum vitamin D düzeyleri, eşlik eden hastalıkları, yatışı esnasında tespit edilen komorbid hastalıkları ve kullanmakta olduğu ilaçları, hastane bilgi yönetim sistemindeki (HBYS) hasta epikriz raporları ve düzenlenmiş reçeteler incelenerek elde edilmiştir. Birden fazla yatışı olan hastaların ilk yatışları baz alınmış olup sonraki yatışları veri seti dışında bırakılmıştır.

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ, GRUPLANDIRILMASI VE VERİ ANALİZİ

Çalışmamıza 01.01.2018-01.01.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM'a bağlı İç Hastalıkları Kliniğine yatışı yapılan, laboratuvarında vitamin D düzeyi bakılan 18-75 yaş aralığındaki hastalar alındı. Laboratuvarında vitamin D düzeyi bakılan 826 hastadan dahil edilme ve dışlama kriterlerini sağlayan 436 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3:1. Hastaların dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri
-18-75 yaş aralığındaki hastalar
Dışlama Kriterleri
-18 yaşından küçük olmak, 75 yaşından büyük olmak
-D vitamini eksikliği yapabilen malabsorbsiyon hastalarının, komorbid hastalıkları arasında malabsorbsiyona neden olmuş olan hastalıklar
-Pernisiyöz anemi
-Kronik atrofik gastrit
-Çölyak hastalığı
-İnce bağırsak lenfoması
-İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, Ülseratif kolit)
-İntestinal amiloidoz
- D vitamini eksikliğinin sonucu olduğu bilinen hastalıklar
-Osteomalazi
-Hipokalsemi
-Hipofosfatemi
- Pankreatik ekzokrin yetersizliği (maldijesyon) olduğu bilinen, D vitamini eksik hastalarda, pankreatik yetmezliğe neden olmuş hastalıklar
-Kronik pankreatit
-Otoimmün pankreatit
-Kistik fibrozis
-Hemakromatozis
-Amiloidozis
-Kronik böbrek yetmezliği
-Son dönem böbrek yetmezliği ve kronik diyaliz hastaları
-D vitamini takviyesi almış olanlar
-Mide bağırsak operasyonu geçirmiş olanlar

Bu hastalar D vitamini eksiklik düzeyine göre toplamda 4 grup olarak değerlendirildi.

1. grup: D Vitamini: <10 ng/ml
- 2.grup: D Vitamini: $10 \leq$ vitamin D <20 ng/ml
- 3.grup: D Vitamini: $20 \leq$ vitamin D <30 ng/ml
- 4.grup: D Vitamini: ≥ 30 ng/ml

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD 2019) verilerine göre serum 25(OH)D seviyesi ≤ 10 ng/ml ise ciddi eksiklik, 10-20 ng/ml ise eksiklik, 20-30 ng/ ml ise orta derecede eksiklik veya yetersizlik, ≥ 30 ng/ ml ise yeterli, 40-50 ng/ml ise ideal, >150 ng/ml ise toksik olarak kabul edilir.

Hastalardan veri toplanması epikriz raporları aracılığı ile yapıldı ve çok sayıda hastalık olduğundan, çalışmamızda mevcut olan hastalıklar tablo ile gruplandırıldı. Tanı grubu detayları Tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3:2. Tanıların gruplandırılması

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar	Kronik miyeloid lösemi
	Miyelodisplastik sendrom
	Esansiyel trombositemi
Lösemi	Kronik lenfositler lösemi
Lenfoma	Hodgkin lenfoma
	Nonhodgkin lenfoma
GİS maligniteleri	Özefagus malignitesi
	Mide malignitesi
	İnce bağırsak malignitesi
	Safra yolları malignitesi
	Kolorektal maligniteler
Alt üriner sistem maligniteleri	Mesane malignitesi
	Prostat malignitesi
Jinekolojik maligniteler	Over malignitesi
	Endometrium malignitesi
Diğer maligniteler	Tiroid malignitesi

	Böbrek malignitesi
	İntrakraniyal malignite
	Malign mezotelyoma
	Larinks malignitesi
	Pankreas malignitesi
	Tükürük bezi malignitesi
	Kulağın skuamoz hücreli kanseri
	Akciğer malignitesi
	Meme malignitesi
Malignite dışı hastalıklar	Diyabetes mellitus
	Hipertansiyon
	Kronik iskemik kalp hastalıkları (atriyal fibrilasyon, KKY dahil)
	Hiperlipidemi
	Hipotiroidi
	Hipertiroidi
	Serebrovasküler olaylar (SVO)
	Karaciğer sirozu
	Kronik hepatit B
	Hepatit C
	Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
	Osteoporoz
	Temporal arterit
	Sistemik lupus eritematozus (SLE)
	Ailesel Akdeniz ateşi (FMF)
	İmmun trombositopenik purpura (ITP)
	Trombotik trombositopenik purpura (TTP)
	Alzheimer hastalığı
	Depresyon
	Epilepsi
	Migren

3.2. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Son 1 yılda (1 Ocak 2018- 1 Ocak 2019) iç hastalıkları kliniğinde yatan hastalardan, hasta kabul kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Çalışmada hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları dağılımı Mann Whitney u analizi ile karşılaştırıldı. Bağımsız gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile analiz edildi. Bağımsız gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda ikiden çok grupta OneWay ANOVA testi ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığı koşulda Kruskal Wallis Testleri ile karşılaştırıldı. Nonparametrik testte alt grup analizleri Kruskal Wallis testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon Analizi, parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

3.4. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.5. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu tez çalışması EQUATOR (Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) kılavuzlarından STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) kılavuzuna uygun olarak hazırlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya; Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne 01 Ocak 2018- 1 Ocak 2019 tarihleri arasında yatışta vitamin D düzeyi bakılan toplam 436 hasta alınmıştır.

Hastaların %46,6 (n:203) kadın, %53,4 (n:233) kadarı erkek olup yaş ortalaması erkeklerde $52,37 \pm 15,56$, kadınlarda $53,71 \pm 15,60$ ve tüm hastalarda ortalama yaş $52,99 \pm 15,57$ yıldır. İncelemeye alınan erkek ve kadın hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların ortalama vitamin D düzeyleri erkeklerde $15,86 \pm 10,16$ ng/ml, kadınlarda $16,58 \pm 12,17$ ng/ml olup, tüm hastaların ortalama vitamin D düzeyleri $16,19 \pm 11,13$ ng/ml'dir. İncelemeye alınan erkek ve kadın hastaların vitamin D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı ve ortalama vitamin D düzeyleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Çalışmamızda serum D vitamini düzeylerine göre hasta sayısına bakıldığında, D vitamini < 10 ng/ml olan hasta sayısı 137; D vitamini 10-20 ng/ml olan hasta sayısı 184; D vitamini 20-30 ng/ml olan hasta sayısı 83; D vitamini ≥ 30 ng/ml olan hasta sayısı 32 olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalaması dağılımı ve ortalama vitamin D düzeyleri

	Cinsiyet	n	Ort. $\pm$ SS	Median (Min.-Max.)	Z	p
Vitamin D Düzeyleri (ng/ml)	Erkek	233	$15,86 \pm 10,16$	13,2 (1,6-76)	-0,252	0,801
	Kadın	203	$16,58 \pm 12,17$	13 (0,2-74,6)		
	Total	436	$16,19 \pm 11,13$	13,2 (0,2-76)		
Yaş	Erkek	233	$52,37 \pm 15,56$	54 (19-75)	-1,000	0,317
	Kadın	203	$53,71 \pm 15,6$	57 (19-75)		
	Total	436	$52,99 \pm 15,57$	55 (19-75)		

Mann Whitney U analizi

Hastaların %2,29’unda hematolojik malignite, %11,23’ünde solid organ malignitesi, %28,7’sinde DM, %31,9’unda HT, %18,3’ünde İKH, %8’inde HL, %6,9’unda hipotirodi, %3’ünde BPH, %3,7’sinde astım, %5,3’ünde KOAH tanısı olup, %41,2’sinde 1’den fazla komorbid hastalık mevcuttu. Aşağıdaki tabloda, malignite dışı komorbid hastalık sayıları ve oranları mevcut olup, sayısı daha çok olan majör hastalıklar Tablo 4.2’de gruplandırılmıştır.

Tablo 4.2: Malignite dışı komorbid hastalık sayı ve yüzdeleri

Hastalık adı	Hastalık sayısı (n)	Hastalık yüzdesi (%)
Diyabetes Mellitus	125	28,7
Hipertansiyon	139	31,9
İskemik kalp Hastalığı	80	18,3
Hiperlipdemi	35	8,0
Hipotiroidi	30	6,9
Serebrovasküler olay	17	3,9
Benign prostat hiperplazisi	13	3,0
Astım	16	3,7
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	23	5,3

Çalışmamızda serum D vitamini düzeylerine göre gruplardaki hasta sayı ve yüzdelerine bakıldığında;

D vitamini <10 ng/ml olan hasta %31,42 (n:137); $10 \leq$ vitamin D <20 ng/ml olan hasta %42,20 (n:184); $20 \leq$ vitamin D <30 ng/ml olan hasta %19,05 (n:83); D vitamini ≥ 30 ng/ml olan hasta %7,33 (n:32) oranında olduğu saptanmıştır. Hastalarda %73,62 oranında vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %92,67 oranında yetersiz vitamin D düzeyi (<30 ng/ml) olduğu görülmüştür.

Bu hasta gruplarının ortama D vitamini düzeylerine bakıldığında; ciddi D vitamini eksikliği olan grubun ortalaması $6,97 \pm 2,24$ ng/ml, D vitamini eksikliği olan grubun ortalaması $14,19 \pm 2,84$ ng/ml, D vitamini yetersizliği olan grubun ortalaması

24,71±2,8 ng/ml, D vitamini yeterli olan grubun ortalaması 45,13±13,82 ng/ml ve tüm hastaların ortalama D vitamini düzeyi 16,19±11,13 ng/ml olup, Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3: D vitamini düzeylerine göre gruplardaki hasta sayısı ve oranları

Vitamin-D (ng/ml)	n	Vitamin D düzeyleri (ng/ml)	
		Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
10'dan küçük	137	6,97±2,24	7,3 (0,2-9,9)
10-19,9	184	14,19±2,84	13,75 (10-19,9)
20-29,9	83	24,71±2,8	24,7 (20-29,4)
30 ve üstü	32	45,13±13,82	40,55 (30,7-76)
Total	436	16,19±11,13	13,2 (0,2-76)

D vitamini düzeylerine göre 1.grupta (vitamin D <10 ng/ml) olan hastalar yani ciddi D vitamini eksikliği, tüm grubun %31,42'sini oluşturmaktaydı. Bu grup kendi arasında değerlendirildiğinde;

Hastaların %15,3'ünü solid organ maligniteleri, %3,6'sını hematolojik maligniteler, %26,3'ünü DM, %27'sini HT, %14,6'sını IKH, %5,8'ini HL, %8,8'ini hipotiroidi, %2,9'unu SVO, %4,4'ünü BPH, %3,6'sını astım, %9,5'unu KOAH oluşturmaktaydı.

D vitamini gruplarına göre 2.grupta (10 ≤ vitamin D <20 ng/ml) olan hastalar yani D vitamini eksikliği, tüm grubun %42,20'sini oluşturmaktaydı. Bu grup kendi arasında değerlendirildiğinde;

Hastaların %10,3'ünü solid organ maligniteleri, %2,2'sini hematolojik maligniteler, %27,7'sini DM, %32,1'ini HT, %16,3'ünü IKH, %11,4'ünü HL, %3,8'ini hipotiroidi, %4,3'ünü SVO, %1,6'sını BPH, %4,3'ünü astım, %4,3'ünü KOAH oluşturmaktaydı.

D vitamini gruplarına göre 3.grupta (20 ≤ vitamin D <30 ng/ml) olan hastalar yani D vitamini yetersizliği, tüm grubun %19,05'ini oluşturmaktaydı. Bu grup kendi arasında değerlendirildiğinde;

Hastaların %9,6'ünü solid organ maligniteleri, %1,2'sini hematolojik maligniteler, %28,9'unu DM, %34,9'unu HT, %21,7'sini IKH, %6'sını HL, %8,4'ünü hipotiroidi, %6'sını SVO, %3,6'sını BPH, %3,6'sını astım, %1,2'sini KOAH oluşturmaktaydı.

D vitamini gruplarına göre 4.grupta (D vitamini ≥ 30 ng/ml) olan hastalar yani D vitamini yeterliliği, tüm grubun %7,33'ünü oluşturmaktaydı. Bu grup kendi arasında değerlendirildiğinde;

Hastaların %3,1'ini solid organ maligniteleri, %43,8'ini DM, %43,8'ini HT, %37,5'ini IKH, %3,1'ini HL, %12,5'ini hipotiroidi, %3,1'ini BPH, %3,1'ini KOAH oluşturmaktaydı. Bu grupta hematolojik maligniteler, astım ve SVO gruplarında yeterli düzeyde D vitamini yoktu.

D vitamini gruplarına göre hematolojik malignite dağılımı incelendiğinde;

Hematolojik malignitesi olan hastalarda %50 oranında (n:5) ciddi D vitamini eksikliği, %40 (n:4) oranında D vitamini eksikliği ve %10 (n:1) oranında D vitamini yetersizliği mevcuttu ve hematolojik malignitesi olan hastaların hiç birisinde yeterli D vitamini düzeyi (>30 ng/ml) yoktu. Mevcut verilerin dağılımı, malignite ve malignite olmayan komorbid hastalıkların D vitamini gruplarına göre dağılımı Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da detaylı gösterilmiştir.

Tablo 4.4: D vitamini gruplarına göre hematolojik malignite dağılımı

	Vitamin D düzeyleri (ng/ml)								X²	p
	10'dan küçük		10-19,9		20-29,9		30 ve üstü			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hematolojik maligniteler	5	3,6	4	2,2	1	1,2	-	-	2,290	0,130
Kronik miyeloproliferatif hastalıklar	2	1,5	1	0,5	-	-	-	-	1,797	0,180
Miyelodisplastik sendrom	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Kronik myeloid lösemi	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Esansiyel trombositemi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Lösemi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Kronik lenfositer lösemi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Lenfoma	3	2,2	2	1,1	1	1,2	-	-	0,966	0,326
Hodgkin lenfoma	-	-	-	-	1	1,2	-	-	1,197	0,274
Nonhodgkin lenfoma	3	2,2	2	1,1	-	-	-	-	2,455	0,117

Ki-kare trend analizi

D vitamini gruplarına göre solid organ malignite dağılımı incelendiğinde; solid organ malignitesi ve akciğer malignitesi oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Buna göre vitamin D eksikliği derinleştikçe, solid organ malignitesi oranı artmaktadır ($p=0,040$). Solid organ maligniteleri kendi içinde bakıldığında akciğer kanseri oranı anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Solid organ malignitesi olan hastaların kendi içinde %42,8 (n:21) oranında ciddi D vitamini eksikliği, %38,7 (n:19) oranında D vitamini eksikliği, %16,3 (n:8) oranında vitamin D yetersizliği mevcut olup, 1 hastada yeterli D vitamini düzeyi mevcuttu.

Tablo 4.5: D vitamini gruplarına göre solid organ malignite dağılımı

	Vitamin D düzeyleri (ng/ml)								X ²	p
	10'dan küçük		10-19,9		20-29,9		30 ve üstü			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Solid organ malignitesi	21	15,3	19	10,3	8	9,6	1	3,1	4,227	0,040
GİS maligniteleri	5	3,6	6	3,3	2	2,4	1	3,1	0,161	0,688
Mide malignitesi	2	1,5	1	0,5	-	-	-	-	1,797	0,180
Safra yolları malignitesi	-	-	2	1,1	-	-	-	-	0,001	0,971
İnce bağırsak malignitesi	-	-	2	1,1	-	-	1	3,1	1,566	0,211
Kolorektal malignite	3	2,2	1	0,5	2	2,4	-	-	0,274	0,601
Alt üriner sistem maligniteleri	-	-	3	1,6	2	2,4	-	-	0,900	0,343
Mesane malignitesi	-	-	2	1,1	1	1,2	-	-	0,364	0,546
Prostat malignitesi	-	-	1	0,5	1	1,2	-	-	0,572	0,449
Jinekolojik maligniteler	3	2,2	1	0,5	1	1,2	-	-	1,132	0,287
Over malignitesi	2	1,5	1	0,5	1	1,2	-	-	0,376	0,540
Endometrium malignitesi	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Diğer maligniteler	4	2,9	5	2,7	-	-	-	-	2,511	0,113
Böbrek malignitesi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
İntrakranial malignite	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Larinks malignitesi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Malign mezotelyoma	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Kulağın skuamöz hücreli kanseri	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Tiroid malignitesi	1	0,7	1	0,5	-	-	-	-	0,687	0,407
Pankreas malignitesi	-	-	1	0,5	-	-	-	-	0,001	0,980
Tükürük bezi malignitesi	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Akciğer malignitesi	7	5,1	2	1,1	-	-	-	-	7,370	0,007
Meme malignitesi	2	1,5	2	1,1	3	3,6	-	-	0,128	0,721

Ki-kare trend analizi

D vitamini gruplarına göre malignite olmayan komorbid hastalık oranları dağılımı incelendiğinde;

İKH, osteoporoz, depresyon ve migren oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) oranları açısından gruplar arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,012$). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: D vitamini gruplarına göre malignite olmayan komorbid hastalıkların dağılımı

	Vitamin D düzeyleri (ng/ml)								X ²	p
	10'dan küçük		10-19,9		20-29,9		30 ve üstü			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Diyabetes mellitus	36	26,3	51	27,7	24	28,9	14	43,8	2,420	0,120
Hipertansiyon	37	27,0	59	32,1	29	34,9	14	43,8	3,734	0,053
Kronik iskemik kalp hastalığı	20	14,6	30	16,3	18	21,7	12	37,5	7,787	0,005
Hiperlipidemi	8	5,8	21	11,4	5	6,0	1	3,1	0,126	0,722
Hipotiroidi	12	8,8	7	3,8	7	8,4	4	12,5	0,239	0,625
Hipertiroidi	2	1,5	-	-	-	-	-	-	2,630	0,105
Serebrovasküler olay	4	2,9	8	4,3	5	6,0	-	-	0,028	0,866
Karaciğer Sirozu	3	2,2	-	-	-	-	1	3,1	0,376	0,540
Kronik hepatit B	3	2,2	1	0,5	2	2,4	-	-	0,274	0,601
Hepatit C	-	-	-	-	1	1,2	-	-	1,197	0,274
Benign prostat hiperplazisi	6	4,4	3	1,6	3	3,6	1	3,1	0,167	0,683
Astım	5	3,6	8	4,3	3	3,6	-	-	0,455	0,500
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	13	9,5	8	4,3	1	1,2	1	3,1	6,363	0,012
Osteoporoz	-	-	-	-	-	-	2	6,3	9,823	0,002
Gut	-	-	1	0,5	2	2,4	1	3,1	4,821	0,028
Temporal arterit	-	-	2	1,1	-	-	-	-	0,001	0,971
Romatoid artrit	-	-	2	1,1	-	-	-	-	0,001	0,971
Sistemik lupus eritematozus	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1,312	0,252
Fmf	-	-	-	-	1	1,2	-	-	1,197	0,274
İmmun trombositopenik purpura	-	-	7	3,8	2	2,4	1	3,1	1,820	0,177
Trombotik trombositopenik purpura	2	1,5	1	0,5	-	-	-	-	1,797	0,180
Alzheimer hastalığı	1	0,7	2	1,1	-	-	-	-	0,480	0,489
Depresyon	-	-	2	1,1	-	-	2	6,3	4,821	0,028
Epilepsi	1	0,7	-	-	-	-	1	3,1	0,572	0,449
Migren	-	-	1	0,5	-	-	2	6,3	6,488	0,011

Ki-kare trend analizi

Yukarıdaki tablolarda, genel olarak malignite ve malignite dışı komorbid hastalıklar irdelenmiş olup, en az 1 komorbid hastalık içeren gruplar ve oranlar, D vitamini düzeylerine göre gösterilmiştir.

Malignite dışı komorbid hastalıkların tek başına bulunduğu, sayıları ve ortalama vitamin D düzeyleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: Sadece tek hastalığı olan, malignite dışı komorbid hastalıkların sayısı ve ortalama vitamin D düzeyleri

Hastalık adı	Vitamin D grupları (ng/ml)	Hasta sayısı n (%)	Vitamin-D düzeyleri (ng/ml)	
			Ort.±SS	Median (Min.-Max.)
Sadece Diyabetes Mellitus (DM)	10'dan küçük	5 (%26,31)	6,94±2,21	8,1 (3,3-8,7)
	10-19,9	10(%52,63)	13,26±2,49	12,55 (10,1-19,1)
	20-29,9	3 (%15,78)	22,07±2,35	21,3 (20,2-24,7)
	30 ve üstü	1 (%5,26)	54,7±	54,7 (54,7-54,7)
Sadece Hipertansiyon (HT)	10'dan küçük	5 (%26,31)	7,8±1,23	7,3 (6,7-9,4)
	10-19,9	11(%57,89)	14,39±2,73	14,6 (10,8-17,8)
	20-29,9	2 (%10,52)	24,55±5,3	24,55 (20,8-28,3)
	30 ve üstü	1 (%5,26)	57,9±	57,9 (57,9-57,9)
Sadece Kronik İskemik Kalp Hastalığı (IKH)	10'dan küçük	3 (%15,78)	7±2,55	6,4 (4,8-9,8)
	10-19,9	8 (%42,10)	14,03±2,79	12,85 (10,9-19,3)
	20-29,9	3 (%15,78)	24,27±2,23	23,4 (22,6-26,8)
	30 ve üstü	5 (%26,31)	40,94±7,83	39,1 (33,7-51,9)
Sadece Hiperlipdemi (HL)	10'dan küçük	1 (%100)	6,5±	6,5 (6,5-6,5)
Sadece Hipotiroidi	10'dan küçük	6 (%66,66)	6,6±1,61	6,3 (4,9-9,4)
	10-19,9	2 (%22,22)	12,8±3,39	12,8 (10,4-15,2)
	30 ve üstü	1 (%11,11)	33±	33 (33-33)
Sadece Astım	10-19,9	3 (%60)	11,73±2,08	10,9 (10,2-14,1)
	20-29,9	2 (%40)	27,05±1,2	27,05 (26,2-27,9)
Sadece Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA)	10'dan küçük	1 (%25)	5,2±	5,2 (5,2-5,2)
	10-19,9	2 (%50)	14,15±4,17	14,15 (11,2-17,1)
	20-29,9	1 (%25)	25,9±	25,9 (25,9-25,9)

436 hastada içerisinde 125 hastanın DM ve en az 1 komorbid hastalık tanısı mevcuttu. 125 hasta içerisinde komorbid hastalık olarak, sadece DM olan 19 kişi olup bu hastalar D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde;

%26,31 (n:5) oranında ciddi vitamin D eksikliği, %52,63 (n:10) oranında vitamin D eksikliği, %15,78 (n:5) oranında vitamin D yetersizliği, %5,26 (n:1) oranında vitamin D yeterli olduğu saptandı.

436 hasta içerisinde 139 hastanın HT ve en az 1 komorbid hastalık tanısı mevcuttu. 139 hasta içerisinde komorbid hastalık olarak, sadece HT olan 19 kişi olup bu hastalar D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde;

%26,31 (n:5) oranında ciddi vitamin D eksikliği, %57,89 (n: 11) oranında vitamin D eksikliği, %10,52 (n:2) oranında vitamin D yetersizliği, %5,26 (n:1) oranında vitamin D yeterli olduğu saptandı. Sadece 1 hastada vitamin D yeterliydi.

436 hasta içerisinde 80 hastanın IKH ve en az 1 komorbid hastalık tanısı mevcuttu. 80 hasta içerisinde sadece IKH olan 19 hasta olup, bu hastalar D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde;

%15,78 (n:3) oranında ciddi vitamin D eksikliği, %42,10 (n:8) oranında vitamin D eksikliği, %15,78 (n:3) oranında vitamin D yetersizliği, %26,31 (n:5) oranında vitamin D yeterli olduğu saptandı.

436 hasta içerisinde 17 hastanın SVO ve en az 1 komorbid hastalık tanısı mevcuttu. Sadece SVO olan hasta grubu yoktu, bu sebeple tabloya alınmadı.

436 hasta içerisinde 23 hastanın KOAH ve en az 1 komorbid hastalık tanısı mevcuttu. 23 hasta içerisinde sadece KOAH tanılı 4 hasta olup, bu hastalar D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde;

%25 (n:1) oranında ciddi vitamin D eksikliği, %50 (n:2) oranında vitamin D eksikliği, %25 (n:1) oranında vitamin D yetersizliği saptandı. Vitamin D yeterli grubunda hasta yoktu.

5. TARTIŞMA

Vitamin D eksikliği, global bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Dünyada yaklaşık bir milyar kişide vitamin D eksikliği mevcuttur. Vitamin D, etkileri kemik ve kemik dışında bilinen bir hormondur. D vitamini eksikliğinde çok sayıda doku ve organ etkilendiğinden tedavisi oldukça önemlidir. Yakın zamanda yapılan ekolojik çalışmalarda, ultraviyole ışın miktarı ve D vitamini düzeyi ile yaklaşık 15 kanser tipi sıklığı ters ilişkili bulunmuş olup bu kanser tipleri mesane, meme, serviks, kolon, endometriyum, özofagus, mide, akciğer, yumurtalık, pankreas, rektum, böbrek, vulva kanserleri; Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalarıdır (31). Bunun tersini savunan çalışmalar da mevcuttur.

Manson ve arkadaşlarının 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan, orta yaş sağlıklı kadın ve erkeklerin (ortalama yaşlar: 55) katıldığı toplamda 25,781 kişiden oluşan ve 15,787 kişinin vitamin D değerlerinin ölçüldüğü, kardiyovasküler hastalık ve kanser gelişiminin araştırıldığı kontrollü randomize yapılan çalışmada, ortalama vitamin D değerleri $30,8 \pm 10$ ng/ml saptanmış. Bu kişilerin %12,7'sinde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %32,2'sinde vitamin D yetersizliği (20-30 ng/ml) olduğu görülmüştür. Ortalama 5,3 yıllık takip olan kontrollü randomize çalışmada, hastalara 2000 IU/gün vitamin D ve 1 gr/gün omega 3 yağ asiti takviyesi verilerek kardiyovasküler olay gelişimi ve kanser gelişimine bakılmıştır. 1,617 katılımcıda kanser geliştiği (793 kişi vitamin D olan grup, 824 kişi plasebo) saptanmıştır. 805 katılımcıda kardiyovasküler hastalık geliştiği (390 kişi vitamin D olan grup, 409 kişi plasebo) görülmüştür. Primer ve sekonder sonlanım noktaları arasında plasebo ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. Kansere bağlı mortalite ve genel mortaliteyi önlemede de etkili olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada yaş, etnik grup dahil edilirken diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin dahil edilmediği görülmüştür (79,80). Bizim çalışmamızda ortalama yaş $52,99 \pm 15,57$ yıl olup, yaş grubu benzerdi. Vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml arasında %19,03 oranında hasta vardı

ve bu çalışmaya göre oran düşüktü. Çalışmamızda yaş, cinsiyet dahil olup; diğer kardiyovasküler risk faktörlerini içermediğinden ve retrospektif tanımlayıcı olduğundan, hastalar plasebo ile karşılaştırılamamıştır.

Türkiye’de yapılan TURDEP-2 çalışmasına göre Türk popülasyonunda vitamin D eksikliği (D vitamini <20 ng/ml) %93 oranında bulunmuştur. Bu çalışmaya 9,560 yetişkin alınmış olup, 25(OH)D <20 ng/ml olan hastaların %65’i kadın, %35’i erkek saptanmıştır (86). Bizim çalışmamıza alınan 436 hastanın 321’inde (%73,6) serum 25(OH)D <20ng/ml saptanmış olup, %45,2 kadın, %54,8 erkek oranına sahiptir. Çalışmamızda vitamin D eksiklik yüzdeleri yakın olup, erkek hasta oranı kadın hasta oranından fazladır.

Türkiye’den Uçar ve arkadaşlarının çalışmasında, 18-69 yaş arası olan 513 hastanın ortalama serum 25(OH)D düzeylerini 30 ng/ml’den düşük bulmuşlar ve 20 ng/ml cut off değeri olarak alındığında hastalarda %51,8 oranında vitamin D eksikliği, %20,7 oranında vitamin D yetersizliği tespit etmişlerdir (87). Çalışmamızda vitamin D eksikliği (vitamin D<20 ng/ml) oranı %73,6 olup daha yüksek, vitamin D yetersizliği (vitamin D<30 ng/ml) olan hastaların oranı bu çalışmaya benzer olarak %19,03 bulundu.

Mansoor ve arkadaşlarının Pakistan’da bir hastanede yaptıkları çalışmada, vitamin D düzeyi ortalama 16.44 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmaya alınanların %56,9’u erkek, %43,1’i kadın olup, vitamin D cutt off değeri 25 (OH) D <30 ng/ml alınmıştır. Yine aynı çalışmada 25 (OH) D vitamini seviyesi, çalışmaya katılanlardan %69,9’u vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %21,1’i vitamin D yetersizliği (toplamda %90’ında düşük) olarak bulunmuştur (88). Bizim çalışmamızda popülasyonun %54,5’i erkek, %45,5’i kadın olup oranlar benzerdi. Vitamin D eksikliği %73,6, vitamin D yetersizliği %19,03 (toplamda %92,7’sinde düşük) olarak bulunmuştur. Vitamin D eksikliği oranımız (%73,6) ve toplamdaki oran (%92,7) bu çalışmaya göre yüksek bulundu.

Erol ve arkadaşlarının yaptıkları, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine vücutta ağrı yakınması ile başvuran 204 hastanın tarandığı çalışmada, hastaların ortalama 25 (OH) D düzeylerini 10.6 ± 6.5 ng/ml olarak bulmuş ve hastaların

%92,2'sinde ortalama 25 (OH) D düzeyini 20 ng/ml'nin altında tespit etmişlerdir (89). Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama vitamin D düzeyi $16,19 \pm 11,13$ ng/ml olup, hastaların %73,6'sında vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altındaydı ve oranımız daha düşüktü.

Öğüş ve arkadaşlarının Ankara'da yapmış oldukları bir çalışmada, 4168 hasta taranmış olup, %77,8 kadın, %22,2 erkek oranı mevcutmuş. Hastaların ortalama D vitamini düzeylerini 22.80 ± 13.27 ng/ml olarak bulurken, hastaların %47'sinde vitamin D düzeyleri 20 ng/ml'nin altında saptamışlardır (90). Bizim çalışmamızda, hastaların ortalama vitamin D düzeyi $16,19 \pm 11,13$ ng/ml olup daha düşüktü ve vitamin D düzeyleri hastaların %73,6'sında 20 ng/ml'nin altında olup, oran daha fazlaydı.

Drake ve arkadaşlarının yeni tanı almış 983 Non-Hodgkin Lenfoma'lı (NHL) hasta ile yapmış olduğu kohort çalışmasında ortalama 34,8 ay takip edilen ve serum 25 (OH) D düzeyleri değerlendirilen hastalarda, T hücreli lenfoma (TCL) ve Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı olup yeterli serum 25 (OH) D düzeyleri olanlarda (>30 ng/ml), yaşam süreleri diğer NHL lenfoma alt gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. DBBHL VE TCL hastalarının %44'ünde yetersiz vitamin D düzeyleri saptanmıştır (72). Bizim çalışmamızda vitamin D <30 ng/ml olan toplamda 6 lenfoma (1 kişi Hodgkin lenfoma, 5 kişi Non-Hodgkin lenfoma) hastası mevcut olup, hastaların tamamında vitamin D <30 ng/ml saptandı. Hastaların %50'sinde ise ciddi vitamin D eksikliği mevcuttu. Çalışmamızda hematolojik malignitesi olan hasta grubu kısıtlı ve az sayıda olup, yeterli D vitamini düzeyi olan hasta ise yoktu.

Thomas ve arkadaşlarının yaptığı 105 hematolojik malignite hastasının olduğu çalışmada, ileri evre hastalarda %72 oranında vitamin D yetersizliği (vitamin D <30 ng/ml) saptanmıştır. Ortalama hasta yaşları 57, ortalama vitamin D düzeyi $22,9 \pm 10,5$ ng/ml'dir. Bu hastalardan 54 hasta AML, 9 hasta ALL, 20 hasta miyelodisplastik sendromlar (19 hasta KML, 1 hasta esansiyel trombositemi), 8 hasta MDS, 10 hasta monoklonal gammopati (6 hasta multipl miyelom, 4 hasta MGUS), 4 hasta diğer kronik lenfoproliferatif hastalıklar (2 hasta KLL, 2 hasta NHL) olduğu saptanmış (73). Bizim çalışmamızda hasta gruplarında toplam 10 hematolojik malignite olup, 1 hasta KML, 1 hasta MDS, 1 hasta KLL, 1 hasta esansiyel

trombositemi, 5 hasta NHL, 1 hasta ise HL'ydi. Bu hastaların %100'ünde vitamin D yetersizliği mevcuttu. Çalışmamızdaki oran, bu çalışmadan daha yüksekti. Hematolojik malignite olan hastaların hiçbirinde vitamin D yeterli saptanmadı.

Literatürde hematolojik malignite sıklığı ile vitamin D düzeyinin ters ilişkili olduğu gösterilen çalışmalar yanında D vitamini tedavisi sonrası malignitesi olan hastaların sağ kalımının daha iyi olduğu ve kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir (76). Vitamin D analoglarının Miyelodisplastik Sendrom (MDS) tedavisinde klinikte kullanılabileceği ve iyi tolere edilebildiği, hatta 19 MDS hastasının 11'inde (%57,9) tedavi sonrası klinik olarak cevap alındığı gösterilmiştir (74,75). Bizim çalışmamız retrospektif tanımlayıcı çalışma olduğundan hastaların sağ kalım ve tedavi yanıtları ile ilgili veri sunulamamıştır.

Çalışmamızda ana bulgu olarak özellikle akciğer kanseri olmak üzere solid organ malignitelerinin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı sayısının, vitamin D eksiklik düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. D vitamini en düşük düzeye doğru gittikçe, solid organ maligniteleri, akciğer kanseri ve KOAH sıklığının arttığı görülmüştür.

Yapılan bir metaanaliz çalışmasında (9 prospektif kohort ve 3 vaka-kontrol çalışması) akciğer kanseri olan toplam 288,778 kişi incelenmiştir. Çalışmanın sonucuna göre akciğer kanseri ve serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı, ters yönde bir ilişki olduğu saptanmıştır (84).

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük D vitamini düzeyinin meme, over, prostat ve kolorektal kanser riskinin artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (30).

Shi ve arkadaşları tarafından D vitamini seviyelerinin kanserli bireylerde düşük olduğunu göstermeyi amaçlayan bir çalışmada meme kanseri tanısı almış 1,940 bireyin %71'inde serum 25 (OH) D seviyelerinin ciddi eksik ve eksik (vitamin D<20 ng/ml) olduğu belirtilmiştir (91). Bizim çalışmamızda toplam 7 kişide meme kanseri mevcuttu ve bu hastalar arasında, vitamin D eksikliği olan hasta oranı %57'ydi.

Yakın zamanda yapılan ve çok sayıda kolorektal kanser tanısı alan 2,330 hastanın dahil olduğu bir metaanalizde, D vitamin seviyesi yüksek (>30 ng/ml) olan grupta, D vitamin seviyesi düşük (<20 ng/ml) olan gruba göre ortalama sağ kalım süresi daha fazla ve hastalığa bağlı mortalite daha düşük bulunmuştur (92).

Yapılan çalışmalarda, düşük serum 25(OH)D düzeyleri yüksek kan kolesterolü, sigara içimi, obezite, yüksek kan basıncı, diyabetle birlikte kardiyovasküler hastalık oluşumunda riski arttırmıştır (43). Çalışmamızda İKH oranının beklenen durumun aksine yüksek çıkma nedeni; retrospektif tanımlayıcı ve tek merkezli olarak yapılmış olması ve koroner arter hastalığının diğer risk faktörlerine ulaşamaması olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde vitamin D eksikliğinin, diyabet gelişim riskini ve komplikasyonlarını arttırdığını, vücutta insülin duyarlılığını ve glisemik kontrolünü bozduğu gösterilmiştir.

Almetwazi ve arkadaşları tarafından 929 yetişkin Diyabetes Mellitus hastasının incelendiği çalışmada, hastaların %57'sinde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) saptanmış (93). Mogahed ve arkadaşları tarafından 100 Diyabetes Mellitus hastası ile yapılan çalışmada, hastaların %71'inde vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %9'unda vitamin D yetersizliği (20-30 ng/ml), %20 hastada yeterli vitamin D düzeyi saptanmış (94). Yıldırım ve arkadaşları tarafından Konya'da tek merkezli bir çalışmada, diyabet polikliniğine başvuran 330 Diyabetes Mellitus tanılı hasta alınmış olup, hastalar D vitamini düzeylerine göre gruplara ayrıldığında; vitamin D seviyesi 20 ng/ml'nin altında 286 hasta (%86,7), 20 ng/ml'nin üzerinde 44 hasta (%13,3) saptanmıştır (95). Çalışmamızda 125 DM hastası içerisinde %69,6 oranında vitamin D eksikliği, %19,2 oranında vitamin D yetersizliği, %11,2 oranında yeterli saptandı. Vitamin D eksikliği oranları benzer olup, bazılarında yüksekti. Vitamin D yetersizliği oranı ise fazlaydı.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin çeşitli enfeksiyonlar, astım ve KOAH ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. KOAH tüm dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. KOAH'lı hastalarda serum vitamin D düzeyi ve vitamin D eksikliğini araştıran çok fazla çalışma

bulunmamaktadır. KOAH patogenezinde kronik havayolu inflamasyonu yer almakta olup, vitamin D eksikliğinde kronik inflamasyon artmaktadır (81).

Franco ve arkadaşları tarafından, hafif ve orta derecede KOAH'ı olan 49 hastada yapılan kesitsel bir çalışmada, yalnızca 3 (%6) hastanın vitamin D düzeyi yeterli (>30 ng/ml) olarak saptanırken, 29 (%59) hastada vitamin D yetersizliği (21-29 ng/ml), 17 (%35) hastada ise D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) tespit edilmiştir (82). Bizim çalışmamızda 23 KOAH vakası değerlendirildiğinde, yalnızca 1 (%4,34) hastanın vitamin D düzeyi yeterli saptanırken, 1 (%4,34) hastada vitamin D yetersizliği, 21 (%91,32) hastada ise vitamin D eksikliği saptandı. Vitamin D eksikliği oranı, bu çalışmaya göre daha fazlaydı.

Ringbaek ve arkadaşları tarafından 311 KOAH'lıda yapılan çalışmada 61 hastada (%19,6) vitamin D eksikliği, 13 hastada (%4,2) ciddi vitamin D eksikliği, 82 (%26,4) hastada ise vitamin D yetersizliği (20-29 ng/ml) olduğu saptanmıştır (83). Çalışmamızda 23 KOAH içerisinde, 13 hastada (%56,5) ciddi vitamin D eksikliği, 8 hastada (%34,7) vitamin D eksikliği, 1 hastada (%4,4) vitamin D yetersizliği, 1 hastada (%4,4) vitamin D düzeyi yeterli olduğu görüldü. Ciddi vitamin D eksikliği olan ve vitamin D eksikliği grubunda olanların yüzdesi, bu çalışmaya göre fazlaydı.

Çalışmamızda KOAH hastalarında %56,5 oranında ciddi D vitamini eksikliği, %34,7 oranında vitamin D eksikliği tespit edilmiş olup, Vitamin D düzeyleri derinleştikçe, KOAH sıklığının arttığı görülmüştür. Fakat bu hastaların tedaviye yanıtı ve tedavi süreleri bilinmemektedir.

Çalışmamızda İKH, gut, migren gibi hastalıklarda D vitamini düzeyleri ile istatistiksel anlamlı çıkma nedeni; bu gruplarda sadece vitamin D düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Gruplardaki hastalık sayıları eşit olmayıp yaş, etnisite, coğrafi bölge gibi D vitamini düzeyini etkileyen parametreler karşılaştırılmadığından "p değeri" gözardı edildi.

Çalışmanın kısıtlılıklarından bahsedecek olursak; Hematolojik malignite sıklığı, vitamin D düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bu durumun nedeni de çalışmamızın retrospektif tanımlayıcı ve tek merkezli olması, çalışmanın yatan hastaları içermesi, yeterince tanı grubu olmaması ve çalışmamızın yapıldığı

süreçte kliniğimiz bünyesinde hematoloji hekimi bulunmadığından hasta kabulünün olmamasıdır. Bu durum kısıtlılık olarak değerlendirildi.

Çalışmamız iç hastalıkları kliniğinde yatırılarak tedavi gören hastaları kapsamaktadır. Bu sebeple serum 25 (OH) D düzeyi dağılımları sağlıklı popülasyona göre farklılık göstermektedir. Ayrıca çalışma popülasyonunun sadece yatan hastalardan oluşması sebebiyle yanlılık oluşmaktadır. Dolayısıyla bu çalışmanın sonuçlarını normal popülasyona genellemek doğru olmayacaktır. D vitamini eksikliği ile komorbid hastalık ilişkisini araştırmak için daha geniş katılımlı randomize kontrollü, vaka-kontrol çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, D vitamini eksikliğinin toplumumuzda yaygın olarak bulunduğunu, D vitamini eksikliği derinleştikçe, akciğer kanserini de içeren, totalde solid organ malignite sayısının arttığı gösterildi. Malignite dışında kalan diğer hastalıklardan, vitamin D eksikliği derinleştikçe, kronik iskemik kalp hastalıkları sıklığının artmadığı, KOAH sıklığının arttığı tespit edildi. Ancak bu hastalıkların, vitamin D ile birebir ilişkilerini göstermek açısından daha fazla vaka grupları, çalışma ve analiz yöntemleri gerekmektedir.

Önerilerimiz solid organ ve hematolojik malignitesi olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik iskemik kalp hastalıkları gibi kronik hastalıkları olan bireylerde, vaka kontrol ve randomize kontrollü çalışmaların yapılması, vitamin D eksikliği olan hastaların replasman tedavilerinin vücuda etkilerinin gösterilerek, komorbid hastalıklarla ilişkisinin daha detaylı metaanalizlerle incelenmesi yönündedir.

7. KAYNAKLAR

1. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical application. In: Endocrinology, Jameson JL, De Groot LJ (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010. Vol 1, p.1089.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29:726.
3. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf (Accessed on December 01, 2016).
4. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40:1109.
5. Ashwell M, Stone EM, Stolte H, et al. UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *Br J Nutr* 2010; 104:603.
6. Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, Hou TZ, Briggs Z, Soskic B, et al. Vitamin D Antagonises the Suppressive Effect of Inflammatory Cytokines on CTLA-4 Expression and Regulatory Function. *PLoS One*, 2015; 10: e0131539.
7. Almerighi C, Sinistro A, Cavazza A, Ciaprini C, Rocchi G, Bergamini A. 1 Alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 inhibits CD40L-induced proinflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*, 2009; 45:190-197.
8. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*, 2013; 128:2404-2406.

9. Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, Marz W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013 ArchToxicol, 2013; 87:2083-2103.
10. Weinstein SJ, Purdue MP, Smith-Warner SA, Mondul AM, Black A, Ahn J, et al. Serum 25hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein and risk of colorectal cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Int J Cancer, 2015; 136: E654-664.
11. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. Current Drug Targets, 2011; 12:54-60.
12. Fauci AS, Loscalzo J. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Çeviri editörü: Biberoglu K. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (17. Edisyon). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. 2013; 346:2373-6.
13. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition. 2004; 80(6):1689-96.
14. Edwards, M, et al. The global epidemiology of vitamin D status. J AgingResClinPractice, 2014. 3(3): p.148-158.
15. Gardner David G SD, Temel ve Klinik Endokrinoloji. D vitamini. 2013, Ankara. 234-241.
16. Jameson, JL. Harrison endokrinoloji. Vitamin D sentez ve metabolizma. 2013, İstanbul. 400-405.
17. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Çeviri editörü: Arslan M. 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri, 2009:281-345.
18. Atağ A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4:1-7.
19. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T. Variations in the NRAMP-1 gene and susceptibility to Tuberculosis in West Africans. N Engl J Med 1998; 338:640-4.

20. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. cilt: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.; 2000.
21. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri editörü: Sağlık Y. 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-205.
22. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. J Immunol 2001; 167:4974-80.
23. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. Nature Reviews Genetics. 2003; 4(8):638.
24. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al. Calbindin-D28k Controls [Ca²⁺] i and Insulin Release Evidence obtained from calbindin-d28k knockout mice and β cell lines. Journal of Biological Chemistry. 1999; 274(48):34343-9.
25. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik ve Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, D Vitamini, Mart 2012; 5:19-22.
26. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. J Am Board Fam Med 2009; 22(6):698-706.
27. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, groundcover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol. 2005; 81:1287-90.
28. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr. 2004; 79:362-71.
29. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005; 97:179-194.

30. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*, 2006; 96:252-261.
31. Grant, WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res.* 2012; 32:223–236.
32. Freedman, DM, Looker, AC, Chang, SC, Graubard, BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1594.
33. Liu, S, Song, Y, Ford, ES, et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 28:2926.
34. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48:1247-57.
35. Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 2014; 13:163-181.
36. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr*, 2013; 97:524-530.
37. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, 2013; 10: e100138.
38. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest*, 1984; 73:759-766.
39. Takiishi, T, Gysemans, C, Bouillon, R, Mathieu, C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:419.
40. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93:512–7.

41. Rostand, SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30:150.
42. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007 Jul; 20(7):713-9.
43. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*, 2013; 128:2404-2406.
44. Somjen D, Weisman Y, Kohen F, Gayer B, Limor R, Sharon O, et al. 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*, 2005; 111:1666-1671.
45. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008; 117:503-11.
46. Borges AC, Feres T, Vianna LM, Paiva TB. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension*, 1999; 34:897-901.
47. Uberti F, Lattuada D, Morsanuto V, Nava U, Bolis G, Vacca G, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99:1367-1374.
48. Polidoro L, Properzi G, Marampon F, Gravina GL, Festuccia C, Di Cesare E, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013; 6:221-231.
49. Talmor Y, Bernheim J, Klein O, Green J, Rashid G. Calcitriol blunts pro-atherosclerotic parameters through NF κ B and p38 in vitro. *Eur J Clin Invest*, 2008; 38:548-554.
50. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, Kamiyama R. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D (3) and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation*, 2000; 102:2867-2872.

51. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*, 2011; 12:54-60.
52. Jeffery LE, Qureshi OS, Gardner D, Hou TZ, Briggs Z, Soskic B, et al. Vitamin D Antagonises the Suppressive Effect of Inflammatory Cytokines on CTLA-4 Expression and Regulatory Function. *PLoS One*, 2015; 10: e0131539.
53. Moreira TS, Hamadeh MJ. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *E-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2010; 5: e155–e165
54. Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest*, 1987; 79: 1659-1664.
55. Ponsonby, AL, McMichael, A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 71.
56. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4623–4632.
57. Glenville J. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1,25Dihydroxyvitamin D3. *Seminars in Dialysis*. 2007; 20:316–324.
58. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22:142–146.
59. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012; 367(1):40-49
60. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53-58.

61. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(1):147-152

62. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: stil adding to the noise. *Am J Clin Pathol* 2013; 140(4):550-560

63. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM; Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243:32-40.

64. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–1930.

65. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, et al. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol.* 1994; 267: E356–360.

66. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu C. Role of vitamin D in insulin resistance, *J Biomed Biotechnol.* 2012; 2012:634195.

67. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev.* 2010; 32:267–283.

68. Bikle DD, Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications; *Chem Biol.* 2014; 21(3):319–329.

69. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. Vol 43, Iss. Pg. 23, 1pgs.

70. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR; Medscape. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 2009 Oct; 6(10): 621-30.

71. Suda T, Takahashi F, & Takahashi N. Bone effects of vitamin D – Discrepancies between in vivo and in vitro studies. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012; 523(1):22–29.
72. Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, Kelly JL, Macon WR, Nowakowski GS, Inwards DJ, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28:4191–4198.
73. Thomas X, Chelghoum Y, Fanari N, Cannas G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with prognosis in hematological malignancies. *Hematology* 2011; 16(5):278-83.
74. Mellibovsky L, Díez A, Pérez-Vila E, Serrano S, Nacher M, Aubía J, Supervia A, Recker RR. Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1998 Mar; 100(3):516-20.
75. Petrich A, Kahl B, Bailey H, Kim K, Turman N, & Juckett M. Phase II study of doxercalciferol for the treatment of myelodysplastic syndrome. *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49(1):57–61.
76. Wang W, Li G, He X, Gao J, Wang R, Wang Y, Zhao W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis in hematological malignancies; a systemic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 35(5):1999-2005.
77. Łuczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98(3):827-38.
78. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019; 13:120.
79. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. On behalf of the VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380:33-44.
80. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. On behalf of the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:23-32.
81. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012; 379:1341-1351.

82. Franco CB, PazFillho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CAM, Boguszewski CL, Borba VZC. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporos Int* 2009; 20:1881-1887.
83. Ringbaek T, Martinez G, Durakovic A, Thogersen J, Midjord AK, Jensen JE, Lange P. Vitamin d status in patients with chronic obstructive pulmonary disease who participate in pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011 Jul-Aug; 31(4):261-7.
84. Zhang L, Wang S, Che X, Li X. Vitamin D and lung cancer risk: a comprehensive review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2015; 36(1):299-305.
85. Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, Al-Thani M, Arora P, Haddad PS. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7:297-303.
86. Satman I, Ozbey N, Boztepe H, Kalaca S, Omer B, Tanakol R, Genc S ve ark. On behalf of the TURDEP-II Study Group. *Div. Endocrinology & Metabolism* 2013 march; 32: ea0032p135.
87. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*. 2012; 2:12-15.
88. Mansoor S, Habib A, Ghani F, et al. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical Biochemistry* 2010; 43:1431-5.
89. Erol AM, Çelik C, Hacıoğlu K ve ark. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastalarda D vitamin düzeyi ile lipid profili ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2015; 54:173-6.
90. Ögüş E, Sürer H, Kılınç AŞ ve ark. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Med J* 2015; 15:1-5.
91. Shi L, Nechuta S, Gao YT, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J et al. Correlates of 25-Hydroxyvitamin D among Chinese Breast Cancer Patients. *PLOS ONE* 2014; 9(1): e86467.

92. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25- hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014; 50:1510-1521.
93. Almetwazi MS, Noor AO, Almasri DM, Popovici I, Alhawassi T, Alburikan KA, et al. The association of vitamin D deficiency and glucose control among diabetic patients, *Saudi Pharmaceutical Journal* 2017; 25(8):1179-1183.
94. Mogahed MM. Vitamin D status in patients with type-2 diabetes mellitus in Riyadh City, Saudi Arabia, *Kasr Al Ainy Medical Journal*, 2018; 24(1):19-25.
95. Yıldırım Dİ, Marakoğlu K. Diyabet Hastalarında D Vitamini ile Hba1c İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Selcuk Med J* 2019; 35(1): 37-42.;120(11): S1–21.

8.EKLER

EK 1: Tez Konusu Onay Formu

EK 2: Etik Kurul Onayı



EK 1: Tez Konusu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 27/08/2019-E.26654



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Savaş ÇELEBİ'nin Tez Konusu
Onayı

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde İç Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Savaş ÇELEBİ'nin tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

EK 2: Etik Kurul Onayı

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi(SUAM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2433
Konu: Onay yazısı

Tarih: 11/06/2019

Uzm.Dr.Fatih BORLU

“D vitamini eksikliğinin derecesi ile komorbid hastalık sayısının ilişkisi” isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D vitamini eksikliğinin derecesi ile komorbid hastalık sayısının ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Fatih BORLU			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dahiliye Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D vitamini eksikliğinin derecesi ile komorbid hastalık sayısının ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	28.05.2019		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1277	Tarih: 11/06/2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD	E X K ☐	E ☐ H X	E X H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	Biyokimya	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E K X E ☐ H X	E X H	H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD	E K X E ☐ H X	E X H	H	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	E K X E H X	E H X	H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E X K ☐ E ☐ H X	E X H	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	Fizyoloji	Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD	E ☐ K X E ☐ H X	E X H	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	Etik Deontoloji	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has	E ☐ K X E ☐ H X	E X H	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	D vitamini eksikliğinin derecesi ile komorbid hastalık sayısının ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	Tekstil	Serbest Üye	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	Nöroloji	Bilim Üniv.Nöroloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	Dermatoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Av.Ülker Kuğu	Hukuk	İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

9.1. ŞAHSİ BİLGİLER

Adı ve Soyadı: Savaş Çelebi

Doğum yeri ve tarihi: Çemişgezek, 10.01.1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekâr

İletişim Adresi: SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM, Halaskargazi Cad. Etfal Sk.

34371 Şişli / İstanbul

E-posta Adresi ve Telefonu: savascelebi88@hotmail.com, +90 5377971076

Yabancı Dili: İngilizce

9.2. EĞİTİMİ

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM 2015-Halen

Ege Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2007-2013

Elazığ Anadolu Lisesi 2003-2007

Elazığ Cumhuriyet İlköğretim Okulu 1995-2003

9.3. ÜNVANLARI

Tıp Doktoru 2013

9.4 MESLEKİ TECRÜBESİ

Tunceli İli Hozat İlçe Toplum Sağlığı Merkezi 2013- 2014

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal SUAM 23 Temmuz 2015- Hâlen

