

# Sigara Kullanımı Serum Vitamin D ve İnflamasyon Belirteç Düzeyleri ile ilişkili midir?

## *Is Smoking Related to Serum Vitamin D and Inflammation Marker Levels?*

Celal Kurt\*

Sembol Yıldırım\*\*

Murat Usta\*\*

Ömer Emecen\*\*

\* Fatsa Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Ordu, Türkiye

\*\* Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 09 Şubat 2021

**Kabul Tarihi:** 05 Mayıs 2021

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kronik sigara kullanımının serum vitamin D ve bazı inflamasyon belirteçleri düzeyleri ile olası ilişkilerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Serum 25(OH)D vitamini (VD), C-reaktif protein (CRP) ve tam kan sayımı istemi yapılmış 76 kadın ve 34 erkek toplam 110 gönüllü yetişkinin sigara kullanımı öyküsü sorgulandı. Laboratuvar verileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden alındı. Sigara kullanan ve kullanmayan tüm gruplar ile bunların kadın ve erkek alt gruplarında yaş, vücut kitle indeksi (BMI), açık havada kalma süresi, lökosit ve alt grupları, trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil lenfosit oranı (NLR), trombosit lenfosit oranı (PLR), CRP ve VD düzeyleri karşılaştırıldı. VD düzeyleri ile bu parametrelerin korelasyonları, kategorize VD düzeylerinde demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması ve cinsiyetlere göre dağılımları araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  (two-tailed) düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Sigara içenlerin sigara kullanma süresi  $16,4 \pm 12,7$  (1-50) yıl idi. Sigara içen ( $n=40$ ) ve içmeyen ( $n=70$ ) grupların yaş, BMI, açık havada kalma süresi, CRP ve VD düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Sigara içen toplam grupta lökosit ve nötrofil sayıları içmeyen gruptan anlamlı yüksek idi (Her ikisi de  $p=0,001$ ). Kadınlarda; nötrofil sayıları, yüzdesi ve NLR sigara içenlerde ( $n=22$ ) içmeyenlere ( $n=54$ ) göre anlamlı yüksek; lenfosit yüzdesi anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0,011$ ;  $p=0,005$ ;  $p=0,017$ ;  $p=0,031$ ). Erkeklerde; lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları sigara içenlerde ( $n=18$ ) içmeyenlere ( $n=16$ ) göre anlamlı yüksek idi (sırasıyla  $p=0,013$ ;  $p=0,031$ ;  $p=0,022$ ). Sigara içen kadınlarda nötrofil yüzdesi ve NLR içen erkeklerden yüksek (sırasıyla  $p=0,004$ ;  $p=0,011$ ); lenfosit ve yüzdesi düşük

Celal Kurt :  
Sembol Yıldırım : 0000-0001-5115-0488  
Murat Usta : 0000-0001-7613-4708  
Ömer Emecen : 0000-0003-0315-6732

**Yazışma adresi:** Sembol Yıldırım  
Fatsa Devlet Hastanesi, Biyokimya  
Laboratuvarı, Ordu, Türkiye  
E-mail: yildirmaksebol@gmail.com

**Etik Onay:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 24.07.2017 Tarih ve 24237859-461 sayılı kurul kararı

bulundu (sırasıyla  $p=0,030$ ;  $p=0,028$ ). Sigara içmeyen erkeklerin VD düzeyleri içmeyen kadınlara göre anlamlı yüksek idi ( $p=0,003$ ). MPV değeri hiçbir grupta fark göstermedi. Sigara içmeyen tüm grupta ( $n=70$ ) VD düzeyleri ile açık havada kalma süresi arasında zayıf ancak anlamlı korelasyon bulundu ( $r_s=0,249$ ;  $p=0,038$ ). Sigara içen tüm grupta VD düzeyleri ile lenfosit yüzde değerleri arasında pozitif yönde; nötrofil yüzdesi ile negatif yönde zayıf korelasyon (sırasıyla  $r_s=0,322$ ;  $p=0,043$  ve  $r_s=-0,313$ ;  $p=0,049$ ) saptandı. Sigara içen erkekler grubunda VD düzeyleri ile lökosit sayıları arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ( $r_s= -0,564$ ;  $p=0,015$ ). VD düzeyi  $<20$  ng/mL'nin altında olan kadın frekansı erkeklere göre anlamlı yüksekti ( $p=0,011$ ). Açık havada kalma süresi, VD düzeyi  $<20$  ng/mL olan grupta 20-29 ng/mL olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı kısa ve  $\geq 30$  ng/mL olan gruba göre ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkate değer şekilde kısa idi.

**Sonuç:** Kronik sigara kullanımı serum VD ve CRP düzeylerinde bir değişikliğe neden olmaz iken toplam içicilerde lökosit ve nötrofil sayısını ve erkek içicilerde ilaveten lenfosit sayısını artış yönünde etkilemektedir. Sigara dumanının içerdiği immünomodülatör kimyasal ve gazların inflamatuvar reaksiyona yol açması ve sonuçta ortaya çıkan hücrel savunma mekanizması bu artışa yol açmış olabilir. Sigara içmeyen erkeklerin serum VD düzeylerinin içmeyen kadınlara göre anlamlı yüksek bulunması çalışma yaşamına katılım ve giyim tarzı ile ilişkilendirilebilir. Sigara içmeyenlerde açık havada kalma süresi ile VD düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunduğu halde sigara içenlerde bulunmaması, sigara kullanımının kutanöz VD sentezini olumsuz etkilediğini düşündürmektedir. Olguların % 73,6'nın 30 ng/mL'nin altında VD düzeyine sahip olması bölgemizde dışarıdan VD takviyesinin gerekli olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** vitamin D; sigara kullanımı; inflamasyon

#### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to investigate the possible effects of chronic smoking on serum vitamin D and some inflammation markers.

**Materials and Methods:** The smoking history of a total of 110 volunteer adults, 76 females and 34 males, for whom 25 (OH) vitamin D (VD), C-reactive protein (CRP) and complete blood count were requested were questioned. Laboratory data were taken from the Hospital Information Management System. Age, body mass index (BMI), outdoor time, leukocyte and its subgroups, platelet, mean platelet volume (MPV), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), CRP and VD levels were compared in smoking and non-smoking groups and in female and male subgroups. Correlations of VD levels and these parameters, comparison of demographic and laboratory data at categorized VD levels, and their distribution by gender were investigated. Statistical significance was evaluated at the  $p < 0.05$  (two-tailed) level.

**Results:** The smoking period of smokers was  $16.4 \pm 12.7$  (1-50) years. No significant difference was found between the age, BMI, outdoor time, CRP and VD levels of the smoking ( $n=40$ ) and non-smoker ( $n=70$ ) groups. Leukocyte and neutrophil counts were significantly higher in the smoker group than the non-smoker group (both of them  $p=0.001$ ). Neutrophil counts, percentage and NLR in females were significantly higher in smokers ( $n=22$ ) than non-smokers ( $n=54$ ) ( $p=0.011$ ;  $p=0.005$ ;  $p=0.017$  respectively); lymphocyte percentage was found to be significantly lower ( $p=0.031$ ). In men; Leukocyte, neutrophil and lymphocyte counts were significantly higher in smokers ( $n=18$ ) compared to non-smokers ( $n=16$ ) ( $p=0.013$ ;  $p=0.031$ ;  $p=0.022$ , respectively). VD levels of non-smoking men were significantly higher than non-smoking women ( $p=0.003$ ). MPV value did not differ in any group. In the non-smoking group, a significant correlation was found between VD levels and the duration of staying outdoors ( $r_s=0.249$ ;  $p=0.038$ ). There was a weak positive correlation between VD levels and lymphocyte percentage values in all smokers group ( $r_s=0.322$ ;  $p=0.043$ ). There was a weak negative correlation with the percentage of neutrophils ( $r_s= -0.313$ ,  $p=0.049$ ). A significant negative correlation was found between VD levels and leukocyte counts in the smoking men group ( $r_s= -0.564$ ;  $p=0.015$ ). The frequency of women with VD levels  $<20$  ng/mL was significantly higher than that of men ( $p=0.011$ ). Outdoor time was statistically significantly shorter in the group with VD level  $<20$  ng/mL compared to the group with 20-29 ng/mL, and significantly shorter than the group with  $\geq 30$  ng/mL, although not statistically significant.

**Conclusion:** While chronic smoking did not cause a change in serum VD and CRP levels, it affects the number of leukocytes and neutrophils in the blood in total smokers and additionally the lymphocyte

count in male smokers. The reason for this increase may be that the immunomodulatory chemicals and gases contained in cigarette smoke cause an inflammatory reaction and the resulting cellular defense mechanism. The fact that serum VD levels of non-smoking men are significantly higher than that of non-smoking women can be associated with participation in working life. Although there is a significant positive correlation between the time spent in the open air and VD levels in nonsmokers, the absence of smokers suggests that smoking negatively affects cutaneous VD synthesis. The fact that 73.6% of the cases had a VD level below 30 ng/mL showed that external VD supplementation is required in our region.

**Keywords:** vitamin D; smoking; inflammation

## GİRİŞ

Kronik sigara kullanımının, ilaca karşı direnç, iyileşme zorluğu, erken yaşlanma, diş kaybı, kangren, kısırlık, menopoz, amfizem, birçok kanser türleri, kulak enfeksiyonları, diyabet gibi birçok önemli patolojide rol oynadığı düşünülmektedir (1). Bu kadar fazla patolojik durumla ilişkilendirilen sigara; gerek biyolojik gerekse psikolojik sebeplerden ötürü bırakılması hayli zor bir alışkanlıktır (2). Tütün dumanının, immün ve inflamatuvar hücrelerin akut olarak çoğalması ve salınmasını hızlandırabilen güçlü bir pro-inflamatuvar uyaran olduğu bildirilmiştir (3).

VD'nin, steroid hormon olarak genellikle iskelet sistemi ve endokrin sistem ile ilgili mekanizmaları araştırılırken son dönemde multiple skleroz, depresyon, şizofreni gibi hastalıklardan kanser çeşitlerine kadar pek çok hastalıkla ilişkili çalışmaları dikkat çekmektedir (4,5). Aktif formu olan 1,25(OH) VD'nin pek çok otoimmün hastalığın gelişimine engel olduğu bildirilmiştir (6). Çoğu inflamatuvar hücreler dahil hemen hemen tüm dokularda Vitamin D reseptörü (VDR) bulunmakta, özellikle dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositlerde yüksek VDR varlığı, VD'nin inflamatuvar ve immün yanıtlarda bir rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (7). Son zamanlarda elde edilen bu bilgiler araştırmacıları, VD'nin bağışıklık düzenlenmesi ve inflamasyon üzerine olan etkilerinin araştırılmasına yönlendirmiştir (4,5).

Mousa ve ark'nın (7) yaptığı bir metaanaliz çalışmasında; inflamatuvar proseslerin infeksiyöz ajanlara ve hasara karşı insan konak savunması için çok önemli olmasına rağmen

uzamış sistemik inflamasyonun birçok kronik hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu bildirilmiş ancak, VD gibi vücutta sentezlenen bir vitaminin bu inflamatuvar durumları ve koşulları iyileştirmesi konusundaki potansiyelleri hakkında sınırlı bilgiler olduğu ifade edilmiştir. Azizieh ve ark. (8), sağlıklı yetişkin kadınlarda yaptıkları çalışmada; serum VD seviyeleri ile inflamatuvar belirteçler arasında doğrudan anlamlı bir korrelasyon olmadığını ancak yetersiz VD düzeyi ve yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyleri olan kişilerin, düşük CRP seviyesi olan ve yetersiz veya yeterli VD seviyeleri olan kişilere kıyasla önemli oranda yüksek pro-inflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$  ve IL-8) seviyelerine sahip olduklarını ve inflamatuvar durumlarda sitokinleri bir anti-inflamatuvar role doğru dengelemede VD'nin olası bir rolü olabileceğini rapor etmişlerdir.

Afzal ve ark'nın (9) yaptığı 28 yıl süren prospektif popülasyon bazlı bir kohort çalışmasında; düşük plazma VD düzeylerinin, tütünle ilişkili kanser riskinin artmasıyla ilişkili bulunduğu rapor edilmiştir. Brot ve ark. (10) ise postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaptıkları çalışmada; sigara içenlerin serum VD düzeylerinin içmeyen kadınlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunduğunu ve sigaranın VD ve kalsiyum metabolizması üzerinde, diğer karıştırıcı yaşam tarzı faktörleri ile açıklanması mümkün olmayan bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Mousavi ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmada; sigara içmenin, iştahı keserek diyetle VD alımını düşürmek ve cilt yaşlanması yoluyla VD'nin kutanöz üretimini azaltmak gibi çeşitli yollarla serum VD ve 1,25(OH)2D vitamini

seviyelerini azalttığı öne sürülmüştür. Mousavi ve ark. (11), kolekalsiferolün kutanöz üretimindeki bozulma, VD'nin intestinal alımının azalması, VD homeostazında yer alan genlerin modülasyonu ve hedef dokularda kalsitriolün lokal üretiminin azalmasının, serum VD seviyelerinin düşüklüğünün en olası mekanizmaları olduğunu rapor etmişlerdir. VD ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiye dönük yapılan araştırmalar da, biyolojik, sosyolojik ve psikolojik nedenlerle tedavisi son derece zor olan tütün bağımlılarında VD ve inflamasyon ilişkisine olan ilgiyi artırmıştır (2,3). Ancak literatürde ve özellikle ülkemizde sigara kullanımının serum VD düzeyleri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı sınırlı ve sonuçları çelişkilidir (9,12).

Bu çalışmada aynı gün serum VD, CRP ve tam kan sayımı testleri çalışılmış 34 erkek ve 76 kadından oluşan yetişkin olgularda sigara kullanma öyküsü sorgulanarak, en az 1 yıldır (kronik olarak) sigara kullanan ve hiç kullanmayan bireylerde; kadın ve erkek alt grupları arasında ve toplam olguların VD düzeylerine göre kategorize edilmiş 3 grubunda VD ve CRP düzeyleri ile lökosit ve alt grupları, trombositler, MPV, NLR ve PLR'nin karşılaştırılması; bu parametrelerin VD ile korelasyonlarının ve cinsiyetlere göre VD düzeylerinin yüzde dağılımlarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Sağlık Bakanlığı Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 09.08.2017-08.09.2017 tarihleri arasında yapıldı. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 24.07.2017 Tarih ve 24237859-461 sayılı kurul kararı ile alındı. Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden 10.06.2016 tarih ve 42991614/106.01 sayılı yazı ile çalışmanın hastanede yapılmasına ilişkin izin alındı. Polikliniklerden VD istemi yapılmış ve kan alma sekreterliğine başvurmuş erişkin

kişilere çalışmanın amacı anlatıldı ve onam formu imzalatılarak sigara kullanımına ve özgeçmişe ilişkin anket yapıldı. Bu gönüllüler arasından Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi'nden (LBYS) CRP ve tam kan sayımı istenmiş olanlar seçilerek ön tanı/tanıları gözden geçirildi. VD düzeyi, CRP ve tam kan sayımı sonuçlarını etkileyecek herhangi bir sistemik hastalığı (Kalp-damar hastalıkları, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, sindirim sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, psikoz, kas-iskelet sistemi problemleri, hormonal hastalıklar, böbrek yetmezliği, vitamin ve mineral yetersizlikleri) olanlar, VD takviyesi alan, hamile olan ve 18 yaşının altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. 34 erkek ve 76 kadın olmak üzere toplam 110 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Olgular önce sigara içen (n=40) ve içmeyenler (n=70) olarak 2 gruba ayrıldı. Olgular ayrıca cinsiyete göre gruplanarak sigara içen kadınlar (n=22), içmeyen kadınlar (n=54); sigara içen erkekler (n= 18) ve içmeyen erkekler (n=16) olmak üzere 4 alt grup oluşturuldu. Oluşturulan gruplar arasında yaş, BMI, açık havada kalma süresi, VD, CRP düzeyleri, lökosit ve alt gruplarının sayı ve yüzdeleri, trombosit sayısı, MPV, NLR ve PLR değerleri karşılaştırıldı. NLR oranı nötrofil sayısının lenfosit sayısına; PLR oranı trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Sigara içen ve içmeyen tüm grup, kadın ve erkek alt gruplarında VD düzeyleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizi yapıldı. Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ve toplam gönüllü grubunda kategorize edilmiş VD vitamini düzeylerinin yüzde dağılımları karşılaştırıldı. Kategorize edilmiş VD vitamini düzeylerinde yaş, BMI, açık havada kalma süresi, CRP düzeyleri, lökosit ve alt gruplarının sayı ve yüzdeleri, trombosit sayısı, MPV, NLR ve PLR değerleri karşılaştırıldı. Mevsimsel VD düzeyi değişikliklerinden etkilenmemek için çalışmanın veri toplanması ve anket bölümü bir aylık zaman diliminde (09.08.2017-08.09.2017 tarihleri arasında) tamamlandı.

VD ölçümü Roche marka Cobas e602 model (Roche Diagnostics International AG,

Rotkreuz, İsviçre) immünanalizör cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) Vitamin D total II marka reaktif kullanılarak; serum C-reaktif protein ölçümü Roche marka Cobas c702 model (Roche Diagnostics International AG, Rotkreuz, İsviçre) otoanalizöründe fotometrik yöntem ile Cobas CRPL3 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) marka reaktif kullanılarak çalışılmıştı. Tam kan sayımı Sysmex marka XN-2000 Model (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) otomatize hemogram analizöründe lazer floresans akış sitometrisi teknolojisi ile yapılmıştı.

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

## BULGULAR

Sigara içen ( $n=40$ ) ve içmeyen ( $n=70$ ) toplam (Kadın+Erkek) grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmaları Tablo 1'de gösterildi. Sigara içen ve içmeyenler arasında yaş, BMI ve açık havada kalma süreleri açısından fark yoktu. Sigara içen grupta lökosit ve nötrofil sayıları içmeyen gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Her ikisi de  $p=0.001$ ).

Sigara içen ( $n=22$ ) ve içmeyen ( $n=54$ ) kadınların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmaları Tablo 2'de gösterildi. Nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi ve NLR sigara

içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken (sırasıyla  $p=0.011$ ;  $p=0.005$ ;  $p=0.017$ ); lenfosit yüzdesi düşük idi ( $p=0.031$ ).

Sigara içen ( $n=18$ ) ve içmeyen ( $n=16$ ) erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırmaları Tablo 3'te gösterildi. Lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.013$ ;  $p=0.031$ ;  $p=0.022$ ).

Sigara içen kadın ( $n=22$ ) ve erkeklerin ( $n=18$ ) demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında (Tablo 4); kadınlardaki nötrofil yüzdesi, NLR, PLR'nin medyan değerleri erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken (sırasıyla  $p=0.004$ ;  $p=0.011$ ;  $p=0.005$ ); lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi ise düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.030$ ;  $p=0.028$ ). VD düzeyleri açısından iki cins arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,480$ ). Açık havada kalma süresi erkeklerde daha uzun bulundu ( $p=0.030$ ).

Sigara içmeyen kadın ( $n=54$ ) ve erkeklerin ( $n=16$ ) demografik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldığında (Tablo 5) erkeklerin yaş ortalamaları ve VD düzeyi, kadınlara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. (sırasıyla;  $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ).

MPV değeri hiçbir grupta fark göstermedi.

Yapılan korelasyon analizleri (Tablo 6) ile sigara içmeyenlerin oluşturduğu tüm grupta ( $n=70$ ) VD düzeyleri ile açık havada kalma süreleri arasında pozitif yönde zayıf derecede ancak anlamlı korelasyon ( $r_s=0,249$ ;  $p=0,038$ ) saptandı Sigara içen erkekler grubunda VD düzeyleri ile lökosit sayıları arasında negatif yönde orta derecede korelasyon ( $r_s=0,564$ ;  $p=0,015$ ) bulundu. Sigara içen tüm grupta VD düzeyleri ile lenfosit yüzde değerleri arasında zayıf pozitif; nötrofil yüzde değerleri arasında zayıf negatif yönde korelasyon saptandı [sırasıyla, ( $r_s=0,322$ ;  $p=0,043$ ); ( $r_s = -0,313$ ;  $p=0,049$ )].

Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ve toplam gönüllü grubunda kategorize edilmiş

VD düzeylerinin yüzde dağılımları ve açık havada kalma süreleri Tablo 7'de gösterildi. Tablo 7'de yer alan  $p=0,011$  değeri, VD değerlerine göre kategorize edilmiş gruplar için dağılım yüzde (frekans) profillerinin kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak

anlamlı farklı çıktığını ifade etmektedir. VD konsantrasyonu 20 ng/mL'nin altında bulunan kadın frekansı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0.011$ ). 20-29 ng/mL VD düzeyleri için ise frekanslar benzerdi. VD

**Tablo 1.** Sigara içen ve içmeyen toplam grupların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması  
**Table 1.** Comparison of demographic and laboratory data of total smokers and non-smokers

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

**Tablo 2.** Sigara içen ve içmeyen kadınların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması  
**Table 2.** Comparison of demographic and laboratory data of women who smoked and did not smoke

	Sigara İçmeyen Kadınlar (n=54)	Sigara İçen Kadınlar (n=22)	p
Yaş (yıl)	34,4±12,2	35,6±10,7	= 0,698
BMI	26,7±6,1	25,4±4,8	= 0,389
Açık havada kalma süresi (saat/gün)	3,85±2,96	3,82±2,86	= 0,964
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	6,7 (5,8-8,0)	7,2 (6,4-9,7)	= 0,100
Nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	3,6 (3,1-4,6)	4,6 (3,6-6,1)	= 0,011
Nötrofil (%)	55,0 (52,0-61,0)	62,0 (55,0-65,0)	= 0,005
Lenfosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	2,2 (1,9-2,6)	2,0 (1,8-2,8)	= 0,932
Lenfosit (%)	33,0 (30,0-38,0)	30,0 (25,0-34,0)	= 0,031
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	257,0 (225,0-309,0)	258,0 (201,0-341,0)	= 0,922
MPV (fL)	10,2 (9,9-10,8)	10,5 (9,9-11,7)	= 0,171
NLR	1,65 (1,34-2,07)	2,10 (1,63-2,64)	= 0,017
PLR	117,1 (100,9-149,3)	121,4 (93,2-161,5)	= 0,936
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,44)	0,12 (0,07-0,37)	= 0,792
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	19,9 (15,0-25,8)	22,9 (15,4-48,4)	= 0,227

**Tablo 3.** Sigara içen ve içmeyen erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması  
**Table 3.** Comparison of demographic and laboratory data of men who smoked and did not smoke

	Sigara İçmeyen Erkekler (n= 16)	Sigara İçen Erkekler (n=18)	p
Yaş (yıl)	47,4±14,3	40,3±13,8	= 0,150
BMI	28,4±5,1	26,7±6,0	= 0,382
Açık havada kalma süresi (saat/gün)	5,25±3,40	6,00±3,27	= 0,518
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	6,6 (5,6-8,3)	8,0 (7,5-10,2)	= 0,013
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	3,7 (3,0-4,2)	4,4 (3,8-5,3)	= 0,031
Nötrofil (%)	53,0 (48,0-58,0)	54,1 (48,0-59,0)	= 0,704
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,1(2,0-2,8)	2,9 (2,4-3,3)	= 0,022
Lenfosit (%)	35,0 (28,0-41,0)	33,3 (30,0-38,0)	= 1,000
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	236,0(203,0285,0)	242,0(222,0-274,0)	= 0,679
MPV (fL)	10,0 (9,4-10,7)	10,3 (9,8-10,6)	= 0,467
NLR	1,49 (1,17-2,07)	1,63 (1,33-1,92)	= 0,905
PLR	100,3(90,7-133,1)	89,3 (66,3-107,0)	= 0,059
CRP (mg/dL)	0,21 (0,09-0,31)	0,20 (0,09-1,06)	= 0,523
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	29,8 (24,9-37,0)	28,5 (19,8-35,3)	= 0,370

**Tablo 4.** Sigara içen kadın ve erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması  
**Table 4:** Comparison of demographic and laboratory data of men and women who smoke

	Sigara içen kadınlar (n=22)	Sigara içen erkekler (n=18)	p
Yaş (yıl)	35,6±10,7	40,3±13,8	= 0,241
BMI	25,4±4,8	26,7±6	= 0,469
Açık havada kalma süresi (saat/gün)	3,82±2,86	6,00±3,27	= 0,030
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	7,2 (6,4-9,7)	8,0 (7,5-10,2)	= 0,115
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	4,6 (3,6-6,1)	4,4 (3,8-5,3)	= 0,664
Nötrofil (%)	61,8 (55,3-65,4)	54,1(49,8-58,9)	= 0,004
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,1 (1,8-2,8)	2,9 (2,3-3,3)	= 0,030
Lenfosit (%)	30,0 (24,9-33,8)	33,3(30,4-38,2)	= 0,028
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	257,5(200,8341,3)	242,0(221,5-274,0)	= 0,497
MPV (fL)	10,5 (9,9-11,7)	10,3 (9,8-10,6)	= 0,169
NLR	2,10 (1,62-2,64)	1,63(1,33-1,92)	= 0,011
PLR	121,4(93,2-161,5)	89,3(66,3-107,0)	= 0,005
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,37)	0,20(0,09-1,06)	= 0,124
25(OH) D Vitamini (ng/mL)	22,9 (15,4-48,4)	28,5(19,7-35,2)	= 0,480

**Tablo 5.** Sigara içmeyen kadın ve erkeklerin demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması  
**Table 5.** Comparison of demographic and laboratory data of men and women who do not smoke

	Sigara içmeyen kadınlar (n=54)	Sigara içmeyen erkekler (n=16)	p
Yaş (yıl)	34,4±12,2	47,4±14,3	= 0,001
BMI	26,7±6,1	28,4±5,1	= 0,310
Açık havada kalma süresi (saat/gün)	3,85±2,96	5,25±3,40	=0,113
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	6,7 (5,8-8,0)	6,6 (5,6-8,3)	= 0,972
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	3,6 (3,1-4,6)	3,7 (3,0-4,2)	= 0,727
Nötrofil (%)	55,2 (51,5-60,6)	53,0(47,758,0)	= 0,184
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,2 (1,9-2,6)	2,1 (2,0-2,8)	= 0,839
Lenfosit (%)	33,4 (30,0-38,0)	35,0(27,841,0)	= 0,484
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	257,0(224,8-308,5)	236,0(203,0-285,0)	= 0,208
MPV (fL)	10,2 (9,8-10,8)	9,9 (9,4-10,7)	= 0,246
NLR	1,65 (1,34-2,07)	1,49 (1,17-2,07)	= 0,371
PLR	117,1 (100,9-149,3)	100,3 (90,7-133,1)	= 0,251
CRP (mg/dL)	0,12 (0,07-0,44)	0,21 (0,09-0,31)	= 0,576
25(OH) D Vitamini(ng/mL)	19,9 (14,8-25,8)	29,8 (24,9-37,0)	= 0,003

**Tablo 6.** Sigara içen ve içmeyen kadın/erkek/tüm gruplarda VD düzeyleri ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizleri (Sadece anlamlı çıkan parametreler)

**Table 6.** Correlation analyzes between VD levels and other parameters in smoking and non-smoking women/ men/all groups (Only significant parameters)

		Sigara İçmeyenler		Sigara İçenler	
		r <sub>s</sub>	p	r <sub>s</sub>	p
Erkek Olgular (n=34)	WBC	-0,152	0,575	-0,564	0,015
Toplam Olgular (n=110)	Açık havada kalma süreleri	0,249	0,038	0,145	0,372
	Nötrofil (%)	0,035	0,773	-0,313	0,049
	Lenfosit (%)	0,037	0,761	0,322	0,043

r<sub>s</sub>: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 7.** Erkek ve kadın cinsiyet gruplarında ve toplam gönüllü grubunda kategorize edilmiş VD düzeylerinin yüzde dağılımları

**Table 7.** Percent distribution of VD levels categorized in male and female gender groups and total volunteer group

	<20 ng/mL n (%)	20-29 ng/mL n (%)	≥ 30 ng/mL n (%)	p
Erkek (n=34)	7 (%20,6)	13 (%38,2)	14 (%41,2)	0,011
Kadın (n=76)	37 (%48,7)	24 (%31,6)	15 (%19,7)	
Toplam Olgular (n=110)	44 (%40,0)	37 (%33,6)	29 (%26,4)	

düzeyleri için kategorize edilmiş gruplarda açık havada kalma süreleri için yapılan post hoc karşılaştırmalarda, VD düzeyi <20 ng/mL olan grup ortalaması 20-29 ng/mL olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu ve ≥30 ng/mL olan gruba göre ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkate değer şekilde düşük olduğu saptan-

dı. VD, olguların % 73,6'ında yeterli düzey olan 30 ng/mL'nin altında idi.

Olguların (n=110) VD düzeylerine göre kategorize edilmiş 3 grubunda açık havada kalma süresi (p=0,047) dışında hiçbir demografik ve laboratuvar veri için anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).



**Tablo 8.** Toplam olguların (n=110) VD düzeylerine göre kategorize edilmiş 3 grubunda demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**Table 8.** Comparison of demographic and laboratory data in 3 groups of total cases (n=110) categorized according to VD levels

	<20 ng/mL (n=44)	20-29 ng/mL (n=37)	≥ 30 ng/mL (n=29)	p
Yaş (yıl)	36,7 ± 12,7	36,8 ± 12,9	39,7 ± 14,4	= 0,580
Açık havada kalma süresi (Saat/Gün)	3,50 ± 2,78	5,05 ± 3,26 <sup>a</sup>	4,93 ± 3,23 <sup>b</sup>	= 0,047
WBC (x10 <sup>3</sup> /μL)	7,08 (6,16-8,76)	7,42 (6,24-8,47)	6,85 (5,64-7,23)	= 0,357
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	4,03 (3,25-4,99)	4,09 (3,55-5,13)	3,73 (3,09-4,58)	= 0,431
Nötrofil (%)	55,9 (51,8-61,2)	56,5 (50,2-62,6)	55,2 (50,0-61,3)	= 0,833
Lenfosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	2,28 (1,89-2,96)	2,18 (2,08-3,03)	2,18 (1,79-2,71)	= 0,678
Lenfosit (%)	31,8 (28,8-35,6)	33,2 (27,2-38,0)	33,6 (29,9-37,1)	= 0,452
PLT (x10 <sup>3</sup> /μL)	272 (220-344)	245 (223-287)	245 (201-288)	= 0,185
MPV (fL)	10,30 ± 0,93	10,34 ± 0,97	10,62 ± 0,99	= 0,334
NLR	1,74 (1,49 - 2,12)	1,65 (1,34 - 2,26)	1,61 (1,34 - 2,03)	= 0,627
PLR	121,5 (101,1 - 153,8)	100,5 (88,8 - 130,1)	101,7 (89,7 (136,2)	= 0,261
CRP (mg/dL)	0,15 (0,09-0,66)	0,11 (0,07-0,38)	0,19 (0,06-0,41)	= 0,588

<sup>a</sup> Post hoc LSD testi ile VD<20 ng/mL grubuna göre p=0,025

<sup>b</sup> Post hoc LSD testi ile VD<20 ng/mL grubuna göre p=0,054

## TARTIŞMA

VD'nin serum seviyeleri çeşitli faktörlere bağlıdır. Bazıları cilt rengi ve D vitamini metabolizmasının genetik özellikleri gibi değiştirilemezken; diğerleri, güneş ışığı alma ve diyetle D vitamini alımı gibi değiştirilebilir faktörlerdir. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen iki grubun yaş ortalamaları, BMI'leri ve açık havada kalma süreleri arasında anlamlı fark bulunmaması, olguların VD takviyesi almıyor olmaları bu demografik faktörlerin yol açabileceği değişimlerin önüne geçilmesini sağlamıştır.

Brot ve ark'nın (10) Danimarka'da hormon replasman tedavisi almayan perimenopozal dönemde bulunan 45-58 yaşları arasındaki 510 kadında yaptığı çalışmada, sigara kullanan grupta VD, 1,25(OH)<sub>2</sub> VD ve intakt PTH düzeylerinin kullanmayan gruba göre daha düşük bulunduğu bildirildi. Bu araştırmacılar, kalsiyum ve VD alımı, alkol ve kahve tüketimi, güneşlenme ve fiziksel egzersiz gibi potansiyel yaşam tarzı etkilerini saptamak için çoklu regresyon analizleri yaptıklarını ve sigaranın, VD ve kalsiyum metabolizması üzerinde, diğer karıştırıcı yaşam tarzı faktör-

leri ile açıklanması mümkün olmayan bir etkiye sahip olduğunu rapor ettiler. Kadın grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında VD düzeyleri açısından fark bulamadığımız sonuçlarımız Brot ve ark'nın (10) sonuçları ile çelişkilidir. Kadın grubumuzun yaş ortalamasının bu çalışmadakilerden daha genç olması ile alkol, kahve tüketimi ve fiziksel egzersiz gibi elimine edemediğimiz yaşam tarzı farklılıkları bu uyumsuzluğun nedeni olabilir. Ayrıca olgu sayımızın görece daha düşük olması çalışmamızın bir kısıtı olarak değerlendirilebilir.

Lamberg-Allardt ve ark.(13) Güney Finlandiya'da 328 sağlıklı yetişkinde (31-43 yaş) yaptıkları çalışmada; BMI ile VD düzeyleri arasında bir ilişki bulamadıklarını ancak sigara kullanımını serum VD düzeyleri ile negatif yönde ilişkili bulduklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, BMI, sigara kullanımının süresi, günlük içilen sigara sayısı ile serum VD düzeyleri arasında hiçbir grupta korelasyon bulamadık. Bu bulgularımız, Lamberg-Allardt ve ark.'nın (14) sigara kullanımının serum VD düzeyleri ile negatif yönde ilişkili olduğu yönündeki bulguları ile

çelişkili iken; BMI'e ilişkin bulguları ile uyumludur.

Shinkov ve ark (12), 1952 olguda yaptıkları araştırmada, sigara içen erkeklerde içmeyen erkeklerle göre ve obez kadınlarda obez olmayan kadınlara göre daha düşük VD düzeyi bulduklarını bildirdiler. Sigara ve BMI ile VD düzeyleri arasında ilişki bulamadığımız sonuçlarımız Shinkov ve ark'nın bulguları ile uyumlu değildir. Olgu sayımızın az olması çalışmamızın kısıtıdır.

Kassi ve ark. (14) yaptıkları çalışmada sağlıklı genç/orta yaşlı 181 erkekte VD düzeyinin, sigara içenlerde içmeyenlere kıyasla yaklaşık 4,3 ng/dL daha düşük olduğunu, bu değer 40-50 yaş alt grubunda 9,2 ng/mL'ye yükseldiğini rapor ettiler. Kullandıkları multinominal lojistik regresyon modeli ile sigara içiminin gençlerde (20-29 yaş arası), VD eksikliği olasılığını aynı yaş grubundaki sigara içmeyenlere göre %58 oranında artırdığını bildirdiler. Çalışmamızda her iki cinste ve toplam olgularda sigara içen ve içmeyenler arasında VD düzeyleri açısından fark bulamadık. Bulgularımız Kassi ve ark.'nın (14) bulguları ile çelişkili olup bu farklılık demografik ve yaşam tarzı parametrelerindeki farklılardan kaynaklanabilir.

Jiang ve ark. (15) VD takviyesi almayan 612 erkek olguda yaptıkları çalışmada; VD düzeyinin sırasıyla hiç sigara kullanmamış olanlar, önceden sigara kullanmış olanlar ve mevcut sigara kullananlara doğru giderek azaldığını, mevcut sigara kullananların hiç sigara kullanmayanlara göre daha düşük VD düzeyleri olduğunu rapor ettiler. Biz ise çalışmamızda ne sigara kullanan toplam grup ile kullanmayan toplam grup arasında ne de sigara kullanan ve kullanmayan Kadın-Erkek alt grupları arasında VD düzeyleri açısından fark saptamadık. Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının (Sigara içmeyen erkeklerde  $47,4 \pm 14,3$  yıl; sigara içen erkeklerde  $40,3 \pm 13,8$  yıl) Jiang ve ark.'nın (15) olgularından (50 yaş ve üzeri erkekler) daha düşük olması bu farklılığın bir nedeni olabilir. Yaşlanmanın, ciltteki D vitamini üretimini azalttığı, yaşlılarda epidermiste 7-dehidrokolesterol konsan-

trasyonunda ve UV ışığına yanıtta genç bireylere göre azalma olduğu gösterilmiştir (16). Erkek olgu sayımızın (34 kişi) Jiang ve ark'nın (15) erkek olgu sayısına göre daha düşük olması da çalışmamızın bir kısıtı olup bulgularımızdaki farklılığa yol açmış olabilir. Jiang ve ark. (15) ayrıca, VD düzeyinin sigara kullanma süresi 40 yıl ve üzerinde olan grupta 1-39 yıl olan gruba göre ve günde 20 ve üzerinde sigara içen grupta 1-19 adet sigara içen gruba göre daha düşük olduğunu ve bu ilişkinin bir doz-yanıt paterni gösterdiğini rapor ettiler. Araştırmamızda sigara kullananlarda sigara içme süreleri ve günlük içilen sigara sayılarına göre Jiang ve ark'nın yaptığı gibi bir alt gruplandırma yapılmadığı için böyle bir karşılaştırma yapılamadı. Ancak yaptığımız korelasyon analizinde ne kadın ne erkek ne de toplam grupta sigara içme süreleri ve günlük içilen sigara sayısı ile VD düzeyleri arasında bir doz-yanıt paternine işaret edebilecek korelasyon bulamadık.

Şengezer ve ark.'nın (17) çalışmasında sigara bırakma birimine başvuran 17-69 yaşları arasındaki 72 olguda tütün kullanımının serum VD düzeyleri ile ilişkisi araştırılmış ve tütün kullanımının düşük VD düzeyleri ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada, henüz tütün kullanımı ve VD eksikliği ile ilgili mekanizmalar aydınlatılamamış olsa da, VD'nin nöroprotektif, antioksidan etkileri göz önünde bulundurularak tütün kullananların rutin muayenelerinde VD düzeylerinin değerlendirilmesi, eksiklik varsa VD'nin yerine konması ve gün ışığına maruziyet sürelerinin artırılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir. Her iki cinsin de yer aldığı sigara içen olgularımız arasında VD düzeyleri açısından fark bulamadığımız sonuçlarımız Şengezer ve ark'nın (17) sonuçları ile uyumlu değildir. Şengezer ve ark.'nın (18) yaptığı çalışmada olgularının yaş ortalaması  $46,5 \pm 12,3$  yıl iken bizim olgularımızın yaş ortalaması  $37,7 \pm 12,3$  yıl; ortalama sigara içme süresi  $25,6 \pm 12,0$  yıl iken bizim olgularımızın ortalama sigara içme süresi  $16,4 \pm 12,7$  yıl; günlük ortalama sigara içme adetleri  $21,1 \pm 9,7$  iken bizim çalışmamızda bu sayı  $13,4 \pm 6,6$  adet olarak bulunmuştur. Yaş, sigara içme süresi ve

günlük içilen sigara sayısının bizim olgularımıza göre fazla olmasının bu uyumsuzluğun nedeni olabileceği kanaatindeyiz.

Lökosit, nötrofil ve NLR sistemik inflamatuvar belirteçler olarak kabul edilir ve birçok hastalığın tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (18,19). Mousa ve ark.'nın (7) araştırmasında tütün dumanının, immün ve inflamatuvar hücrelerin akut olarak çoğalması ve salınmasını hızlandırabilen güçlü bir pro-inflamatuvar uyarıcı olduğu bildirilmiş ancak VD gibi vücutta sentezlenebilen vitaminlerin inflamatuvar durumları ve koşulları iyileştirmesi konusundaki potansiyeli hakkında sınırlı bilgiler olduğu ifade edilmiştir. Gümüş ve ark. (20) sigara içenlerde lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını ve NLR oranını içmeyenlerden yüksek; PLR oranını ise düşük bulduklarını bildirdiler. Tulgar ve ark. (21) sigara içenlerde lökosit ve nötrofil sayıları ile NLR oranını içmeyenlere göre yüksek bulduklarını rapor ettiler. Lakshmi ve ark. (22) ise, sigara içenler ile içmeyenler arasında nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarının farklı olmadığını bildirdiler.

Çalışmamızda sigara içen tüm grupta lökosit ve nötrofil sayıları içmeyen tüm (Kadın+Erkek) grubunkinden anlamlı yüksek bulundu. NLR ve PLR değerleri arasında ise fark yoktu. Sigara içen ve içmeyen tüm grupların karşılaştırılmasında lökosit ve nötrofil düzeylerine ilişkin bulgularımız Gümüş (20) ile Tulgar (21) ve ark.'nın bulguları ile uyumlu ancak Lakshmi ve ark.'nın (22) bulguları ile uyumsuzdur. NLR ve PLR bulgularımız ise Gümüş (20) ve Tulgar (21) ve ark.'nın bulguları ile uyumsuzdur.

Andersson ve ark. (23) sigara içenlerde içmeyen gruba göre daha yüksek lökosit, nötrofil, monosit, lenfosit, CRP, MCP-1, IFN- $\gamma$  seviyeleri ve düşük miR-21 seviyeleri bulunduğunu rapor ettiler. Çalışmamızda sigara içen ve içmeyen gruplar arasında CRP düzeyleri açısından fark bulunamadı iken, lökosit ve nötrofil sayılarının sigara içen grupta anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Andersson ve ark.'nın (23) bulguları ile lökosit ve nötrofil'e

ilişkin bulgularımız uyumlu; CRP bulgumuz uyumsuz bulunmuştur.

Cinsiyetlerin karşılaştırılmasında, nötrofil yüzdesi, NLR ve PLR sigara içen kadınlarda, sigara içen erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek; lenfosit sayısı ve lenfosit yüzdesi ise anlamlı düşük bulunması sigara kullanımının kadınlarda inflamasyon belirteçleri ile daha çok ilişkili olduğunu göstermektedir. Literatürde sigara-inflamasyon belirteçleri ilişkisini cinsiyetlere göre karşılaştıran bir araştırma bulamadığımız için bu bulgularımızı karşılaştırma olanağımız olmadı.

Kadınlarda; nötrofil sayıları, nötrofil yüzde değerleri ve NLR sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken; lenfosit yüzde değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük idi. Erkek grubunda, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları sigara içen grupta içmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Nötrofil sayısının sigara içen tüm gruplarda içmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunması, bu parametrenin sigara kullanımı ile en çok ilişkili belirteç olduğunu göstermiştir.

Sigara dumanı, ilişkili inflamasyonun kaynağının açıkça anlaşılmasını karmaşıklaştıran çok sayıda immünomodülatör kimyasal ve gazlar içerir. Solunum yolu hücrelerinin zararlı gazlar ve partiküller ile tekrar tekrar temasının, uzun vadede bağışıklık sisteminde kronik ve ilerleyici bir aktivasyonun takip ettiği tekrarlayan stres sinyallerine ve inflamatuvar ataklara yol açtığı ileri sürülmektedir (24). İnflamatuvar ataklar sonucu oluşan hücre hasarı, hücre içi tehlike ile ilişkili moleküler paternler (DAMPs) salınımı ve kemokinlerin ekspresyonuna yol açar. Sonuç olarak, dokuda yerleşik veya dolaşımda olan makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler aktive edilir. Batatinha ve ark. (25) kronik sigara içiminin pulmoner sistemde ciddi hücre hasara yol açan oksidatif stresi indüklediğini; lokal inflamatuvar sinyallerin, progresif immün hücre infiltrasyonunu, sitokin salınımını ve ardından sistemik dolaşıma makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve lenfositler gibi iltihap hücrelerinin dökülme-

sini indüklediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızın inflamatuvar hücrelere ilişkin bulguları (sigara içen tüm grupta lökosit ve nötrofillerin sayısı; kadın grubunda, nötrofil sayıları ve yüzde değerleri ve NLR; erkek grubunda, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayılarının sigara içmeyenlerden yüksek olması), sigara dumanının içerdiği immünomodülatör kimyasal ve gazların inflamatuvar ataklara yol açması ve sonuçta oluşan DAMPs salınımı ve kemokininlerin ekspresyonuna bağlı (24,26,27) olabilir.

Akbaş ve ark (28) VD eksikliği olan (<20 ng/ml) 3326 ve olmayan ( $\geq$ 20 ng/ml) 794 olguda yaptıkları retrospektif araştırmada, NLR ve PLR değerlerini VD eksikliği olan grupta anlamlı yüksek bulduklarını; VD düzeylerinin NLR ve PLR değerleri ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiğini rapor ettiler. 110 olgudan oluşan çalışmamızda; VD düzeyi ne <20 ng/mL olan, ne 20-29 ng/mL arasında olan ne de  $\geq$ 30 ng/mL olanlar arasında NLR ve PLR değerleri için fark ya da korelasyon bulamadık. Bulgularımız Akbaş ve ark'nın (28)'nin sonuçları ile uyumsuz olup farklılık olgu sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, hiçbir grupta CRP-VD arasında korelasyon bulamadık. Azizieh ve ark.'nın (8) yaptığı; 118 sağlıklı yetişkin kadında serum VD, CRP, pro-inflamatuvar sitokin (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ ) ve anti-inflamatuvar sitokin (IL-4, IL-10 ve IL-13) düzeylerinin ölçüldüğü çalışmada serum VD düzeyleri ile ölçülen inflamatuvar belirteçler arasında doğrudan anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Bulgumuz, Azizieh ve ark.'nın (8) bulguları ile benzerdir.

Cutillas-Marco ve ark. (29), 177 sağlıklı insanda yaptıkları çalışmada; VD düzeylerinin gençlerde ve güneşe daha fazla maruz kalarlarda daha yüksek bulunduğunu ve sigara içmenin artmış VD eksikliği riski ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen grupların yaşları arasında fark olmadığı için VD düzeyleri açısından yaşa göre karşılaştırma yapamadık. Ancak, VD düzeyleri için kategorize ettiğimiz 3 grupta açık havada kalma sürelerini, VD

düzeyi <20 ng/mL olan grupta 20-29 ng/mL olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük;  $\geq$ 30 ng/mL olan gruba göre ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkate değer şekilde düşük bulduk. Ayrıca sigara içmeyen tüm grupta, açık havada kalma süresi ile VD düzeyleri arasında pozitif yönde ve anlamlı bir korelasyon bulurken, sigara içen grupta ise herhangi bir korelasyon bulamadık. Açık havada kalma süresi kısaltıkça VD sentezinin de azalması beklenen bir sonuçtur. Ülkemizde yapılan bir araştırmada Atlı ve ark (30), güneş ışığından yararlanılamayan yaşlı bakım evlerindeki bireylerde VD eksikliğinin çok sık görüldüğünü bildirdiler. Sigara içmeyen tüm gruptaki açık hava-VD ilişkisine dair bulgumuz Cutillas-Marco ve ark.'nın (29) ve Atlı ve ark'nın (30), bulgusu ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, açık havada kalma süresi arttıkça kutanöz VD sentezinin sigara içmeyenlerde artması ancak içenlerde farksız bulunması ise, kronik sigara kullanımının oksidan stresi artırarak hücre hasara yol açtığı, cildi yaşlandırdığı ve sonuçta VD'nin kutanöz üretimini etkilediğini düşündürmektedir. Lopez ve ark. (31), sigara içenler arasında cilt yaşlanmasının hızlandığına dair güçlü kanıtlar bulduklarını; Holick ve ark (32), da cilt yaşlanmasının artmasının, cildin 7-dehidrokolesterolü prekolekalsiferole dönüştürme kapasitesini önemli ölçüde azaltabileceğini rapor etmişlerdir.

VD düzeyleri için kategorize ettiğimiz gruplarda; <20 ng/mL'nin altında VD düzeylerine sahip olan kadın frekansı erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bulgumuz, kadınlarda VD eksikliğinin erkeklere göre daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar ile uyumludur (33,34,35,36).

Sonuç olarak, kronik sigara kullanımı ile serum VD ve CRP düzeyleri arasında cinsiyet ayrımı olmaksızın herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Sigara içen tüm bireylerde nötrofil; sigara içen tüm bireyler ve erkeklerde lökosit ve erkeklerde ilaveten lenfosit sayıları yükselmektedir. Nötrofil sayısının sigara içen tüm gruplarda içmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunması, bu parametrenin sigara

kullanımı ile en çok ilişkili belirteç olduğunu göstermiştir. Sigara içmeyen erkeklerde VD düzeyinin kadınlardan yüksek olması çalışma hayatına katılım ve giyim tarzı farkından kaynaklanabilir. Olguların yaklaşık ¾'ünün yeterli VD düzeyine sahip olmaması bölgemizde VD takviyesinin ne denli gerekli olduğunu göstermektedir. Retrospektif laboratuvar verileri ile yapılan ve anket çalışması ile desteklenen bir araştırma olması çalışmamızın kısıtıdır. Sigara-VD ilişkisi konusunda yapılan ve sonuçları çoğunlukla çelişkili araştırmaların varlığı, sigara kullanımının VD

metabolizmasına olan etkilerinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için, yaş, giyim tarzı, alkol ve kahve tüketimi, güneşlenme ve fiziksel egzersiz gibi potansiyel karıştırıcı yaşam tarzı faktörlerinin daha ayrıntılı olarak sorgulandığı; çoklu regresyon analizleri ile bu karıştırıcı etkilerin elimine edildiği; populasyon sayısının artırıldığı, VD metabolizması ve oksidatif stres mekanizmasında yer alan biyokimyasal parametrelerin prospektif olarak ölçülebileceği çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BC. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer* 2014;14(5):342-57.
2. Yüksel, R.N. Altunsoy, N. Tikir, B. Külük, M.C. Ünal, K. Göka, S. Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4(6):268-75.
3. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol* 2014; 6(1):e983401.
4. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):552-7.
5. Cantorna MT, Zh Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): p.1717S-20S.
6. Veldman CM, Cantorna MT, Deluca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000; 374(2):334-8.
7. Mousa A, Misso M, Teede H, Scragg R, Courten B. Effect of vitamin D supplementation on inflammation: protocol for a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6:e010804.
8. Azizieh F, Alyahya KO, Raghupathy R. Association between levels of vitamin D and inflammatory markers in healthy women. *J Inflamm Res* 2016;9:51-7.
9. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of tobacco-related cancer. *Clin Chem* 2013;59(5):771-80.
10. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(12):920-26.
11. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int* 2019;Jan;122:67-90.
12. Shinkov A, Borissova AM, Dakovska L, Vlahov J, Kassabova L, Svinarov D. Winter 25-hydroxyvitamin D levels in young urban adults are affected by smoking, body mass index and educational level. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(3):355-60.
13. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res* 2001;16(11):2066-73.
14. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, Papatheodorou A, Zafeiris C, Lyritis G. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens)* 2015;14(2):245-50
15. Jiang CQ, Chan YH, Xu L, Jin YL, Zhu T, Zhang WS, Cheng KK, Lam TH. Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMJ Open* 2016;6(6):e010946.
16. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest*. 1985;76:1536-8.
17. Şengezer T, Nazik Yüksel R, Babacan T, Can H, Dilbaz N. Tütün kullanım bozukluğu ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2016;17(3):196-202.
18. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MAF, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study *Crit Care* 2015;19(1):13
19. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. *ANZ J Surg* 2015; 85:414-9.
20. Gumus F, Solak I, Eryilmaz MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios. *Bratisl Lek Listy* 2018;119(2):116-9.

21. Tulgar YK, Cakar S, Tulgar S, Dalkılıç O, Cakıroğlu B, Uyanık BS. The effect of smoking on neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:3112-8
22. Lakshmi AS, Lakshmanan A, Ganesh Kumar P, Saravanan A. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: BC11-13.
23. Andersson BA, Sayardoust S, Löfgren S, Rutqvist LE, Laytragoon-Lewin N. Cigarette smoking affects microRNAs and inflammatory biomarkers in healthy individuals and an association to single nucleotide polymorphisms is indicated. *Biomarkers* 2019; 24(2):180-8.
24. van der Vaart H, Postma DS, Timens W, ten Hacken NH. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax* 2004;59(8):713-21.
25. Batatinha HAP, Neto JCR, Krüger K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. *Exerc Immunol Rev* 2019;25:96-111.
26. Tang GJ, Wang HY, Wang JY, Lee CC, Tseng HW, Wu YL, Shyue SK, Lee TS, Kou YR. Novel role of AMP-activated protein kinase signaling in cigarette smoke induction of IL-8 in human lung epithelial cells and lung inflammation in mice. *Free Radic Biol Med* 2011; 1;50(11):1492-502.
27. Shih RH, Cheng SE, Hsiao LD, Kou YR, Yang CM. Cigarette smoke extract upregulates heme oxygenase-1 via PKC/NADPH oxidase/ROS/PDGFR/PI3K/Akt pathway in mouse brain endothelial cells. *J Neuroinflammation* 2011;24;8:104.
28. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Murat Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci* 2016; 12(4):721-7.
29. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant WB, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012; 28(3):159-61.
30. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40:53-60.
31. Lopez HB, Tercedor J, Rodenas J, Simón LF, Ortega dOR, Serrano OS. Skin aging and smoking. *Rev Clin Esp* 1995;195:147.
32. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:638S-45S.
33. Gökteş O, Ersoy C, Ercan İ, Can FE. Vitamin D status in the adult population of Bursa-Turkey. *Eur J Gen Pract* 2020;26(1):156-62.
34. Hekimsoy Z, Dinc G, Kafesciler S, Onur E, Guvenc Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
35. Durmaz ZH, Demir AD, Tiryaki M, Delibaş N. Vitamin D levels of individuals in Amasya region. *Bozok med J* 2015;5:26-32.
36. Serdar MA, Can BB, Kilercik M, Zeynep A, Durer ZA, Aksungar FB, et al. Analysis of changes in parathyroid hormone and 25 (OH) vitamin D levels with respect to age, gender and season: A Data Mining Study. *J Med Biochem* 2017;36:73-83.