

Yüksek Eritrosit Sedimentasyon Hızının 25-Hidroksi Vitamin D ve C-Reaktif Protein Düzeyleri ile İlişkisi

Relationship between High Erythrocyte Sedimentation Rate
and 25-Hydroxy Vitamin D and C-Reactive Protein Levels

Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Halil İbrahim Erdoğan

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kars, Türkiye

T: +90 532 256 70 80 E-mail: halil-dr@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 22.10.2018

Öz

Amaç Bu kesitsel tanımlayıcı çalışmada, yüksek eritrosit sedimentasyon hızının (ESH), 25-OH vitamin D ve C- reaktif protein (CRP) düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. (**Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):798-805**)

Gereç ve Yöntemler ESH \geq 100 milimetre/saat olup tanı ve tedavisi sürdürülen 104 hastanın verileri analiz edildi. Hastalar 25-OH vitamin D düzeyleri < 10, 10-19, 20-29 ve \geq 30 ng/mL olarak 4 guruba bölündü. Bu gruplar ile hastaların yaşı, cinsiyeti, ESH, diyabet varlığı, CRP, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular Solunum sisteminin malign olmayan hastalıkları % 37,5 ile en fazla oranda idi. Hastaların yaş aralığı 25-92, 25-OH vitamin D düzeyi <30 ng/mL olanlar % 92,3, CRP'si yüksek olanlar % 97,1 idi. Gruplar arasında ESH, CRP, yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, albümin, lipid profili ve ferritin düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmadı. ESH ile albümin ($r = -0,202$, $p = 0,044$) ve ESH ile hemoglobin arasında negatif korelasyon ($r = -0,404$, $p = 0,001$) saptandı.

Sonuç Vakaların çoğunluğunda optimal seviyelerin altında 25-OH vitamin D ve yüksek CRP düzeylerinin saptanması, 25-OH vitamin D'nin ESH yüksekliğine neden olan inflamatuvar patogeneze ile ilişkisi olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar Kelimeler Eritrosit sedimentasyon hızı; Vitamin D; C- reaktif protein

Abstract

Objective This cross-sectional descriptive study aimed to determine the relationship between high erythrocyte sedimentation rates (ESR) and 25-hydroxy (OH) vitamin D and C-reactive protein (CRP) levels. (**Sakarya Med J 2018, 8(4):798-805**).

Materials and Methods Data of 104 patients undergoing diagnostic investigation and treatment and who had an ESR of \geq 100 milimetre/hour were analysed. The patients were divided into four groups according to their 25-OH vitamin D levels: <10, 10-19, 20-29 and \geq 30 ng/mL. These groups were compared in terms of patient age and gender, ESR, presence of diabetes, CRP and albumin levels, leukocyte count and other biochemical and hormonal parameters.

Results Non-malignant diseases of the respiratory system were the most common (37.5%). The age range was 25-92 years; 92.3% of the patients had 25-OH vitamin D levels of <30 ng/mL, and 97.1% had elevated CRP levels. There was no significant difference between the groups in terms of ESR; CRP, albumin and ferritin levels; patient age and gender; presence of diabetes and lipid profile. There was a negative correlation between ESR and albumin levels ($r = -0.202$, $p = 0.044$) as well as between ESR and haemoglobin levels ($r = -0.404$, $p = 0.001$).

Conclusion The detection of 25-OH vitamin D levels below optimal levels and high CRP levels in most cases suggests a relationship between 25-OH vitamin D levels and pathogenesis of inflammatory processes resulting in a high ESR.

Keywords Erythrocyte sedimentation rate; Vitamin D; C- Reactive protein

Giriş

25-Hidroksi vitamin D başlıca ciltte ultraviyole B ışınları aracılığı ile 7-dehidrokolesterolün pre-vitamin D3(kolekalsiferol)'e dönüşümü ile sağlanmaktadır. Karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar ve 25-OH- vitamin D olarak başlıca vitamin D formunu oluşturur.¹ Bu işlemden sonra proksimal renal tubuluslarda sentez edilen ve başlıca paratiroid hormon(PTH) tarafından uyarılan 1- hidroksilaz ile 1,25(OH)2 vitamin D3 olarak adlandırılan aktif formu oluşturulur.² 1- hidroksilaz aynı zamanda dendritik hücrelerde ve makrofajlarda da bulunmaktadır.^{3,4} Böbrek dışında üretilen 1,25(OH)2 vitamin D3 PTH ile uyarılmasına dirençli olsa da IFN- ile stimüle olmaktadır.⁴

1,25(OH)2 vitamin D3 Vitamin D reseptörleri(VDRs) ile başlıca metabolik etkisini barsaklarda kalsiyum absorpsiyonu ve böbreklerden kalsiyum rezorpsiyonu ile kalsiyum düzeylerini artırarak yapar. Vitamin D düzeylerinde düşme olduğunda PTH sentezi artırılarak kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu arttırılır.^{1,2} Bu metabolik etkilerinden ayrıca vitamin D eksikliği olduğunda malignite gelişimi, enfeksiyonlara eğilim ve otoimmün hastalıkların geliştiği ileri sürülmektedir.^{1,2,5}

Vitamin D monositlerin makrofajlara farklılaşmasına ve makrofajlarda lizozomal enzim asit fosfatızı ve hidrojen peroksidadını aktifleyerek makrofajların fagositoz fonksiyonuna etki etmektedir. Anti-kor üretiminde artışa neden olan IL-5 ve anti inflamatuvar sitokin olan IL-10' u stimüle etmektedir. Öte yandan makrofajların MHC-II molekülü üzerinden lenfositlere antijen sunumunu azaltması ve T-helper (CD4-pozitif) ile stimüle olan IL-2 ve interferon- ve dendritik hücre inhibisyonu sağlayarak T lenfositlerinde klonal artışı engellemesi ile anti inflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterir. Dolayısı ile kronik inflamasyon durumlarında vitamin D düzeylerinin düşük olduğu ileri sürülmektedir.⁶ ESH basit, ucuz, hızlı sonuç alınabilen bir test olup antikuagulan içeren bir tüpte eritrositlerin 1 saatteki çökme tabakasının referans çizgiye olan uzunluğunun milimetre(mm) cinsinden ölçülmesine dayanır. Saatte 100 mm'den yüksek ESH çoğunlukla enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar ve maligniteler için % 90 prediktiftir. Her ne kadar ESH'de bazen yanlış yükseklik ya da düşük seviyeleri görülse de hastalıkların izleminde, bazı spesifik durumlarda tanısal kriterlerin bir bileşeni olarak ve uygulanan tedavilere alınan yanıtı izlemede kullanılabilir. ESH gebelik, diyabet varlığı, kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda muhtemelen fibrinojen artışına bağlı olarak eritrositlerin negatif elektostatitesinin bozularak agregasyonun hızlanması ile yükselebilmektedir. Eritrositlerin mikrositer veya makrositer olması ESH'yi etkilemektedir. Makrositlerde yüzey/volüm oranının etkilenmesi ile kitlesine göre yükü azalarak normal eritrositlerden daha hızlı çökmekte iken mikrositer ya da sickle cell varlığında daha yavaş çökmektedir.⁷ Her ne kadar maligniteler, inflamatuvar hastalıklar ve enfeksiyonlarda bazen ESH düzeyleri normal düzeylerde olsa da, artışı inflamasyonun indirek bir belirticidir.^{8,9} Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein(CRP)'de enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yükselmektedir.

İnflamasyon süreçlerinde CRP ve ESH'da yükselme olduğundan araştırmada yüksek ESH(≥ 100 milimetre/saat) saptanan hastaların değişik derecelerde vitamin D düzeyleri ve CRP ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler

Kesitsel tipte planlanan araştırma 1 mart 2016 – 1 haziran 2018 tarihleri arasında Kafkas üniversitesi Tıp fakültesi iç hastalıkları kliniğinde yatarak tanı ve tedavisi sürdürülen ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların kayıtlarından elde edilen verilerin analizi ile yapıldı. Analiz edilmesi planlanan zaman di-

limi içinde yatan hasta sayısı 3995, ESH ≥ 100 mm/s olan hasta sayısının ise 119 olduğu saptandı. Dışlama kriterleri: ESH 100 mm/s' den düşük düzeyde olanlar, ESH'nın bir kaç ölçümünden yalnızca bir tanesinde ESH ≥ 100 mm/s saptananlar, biyokimyasal, hormonal ve diğer laboratuvar analizlerinde eksiklik saptananlar, tanısı konulamayıp başka merkezlere transfer edilenler çalışma dışı bırakıldı(çalışma dışı bırakılan hasta sayısı:15).

Çalışma kriterlerine uymayanlar çıkarıldığında kalan uygun 104 hastanın biyokimyasal ve hormonal analizleri, tam kan sayımları, radyolojik ve serolojik sonuçları ve son tanıları SPSS paket programına kaydedildi. ESH, Vitamin D ve CRP düzeyleri ile hastaların yaşı, cinsiyeti, diyabet varlığı, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile korelasyonu olup olmadığı analiz edildi. Ayrıca hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri < 10 , 10-19, 20-29 ve ≥ 30 ng/mL üzeri olarak 4 guruba bölündü.¹⁰ Vitamin D düzeylerine göre ayrılan guruplar hastaların yaşı, cinsiyeti, ESH, diyabet varlığı, CRP, lökosit sayısı, albümin ve diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler ile karşılaştırıldı. Kan örnekleri 8-10 saatlik gece açlığından sonra alındı. ESH ölçümü westergren metodu ile hormonal analizler beckmancoulter unicel DXI600 otoanalizör cihazı ile, biyokimyasal analizler spektrofotometrik Roche cobas C501(Roche diagnostics Germany) cihazı ile tam kan sayımı Horiba pentra ABX120 otoanalizörü ile ölçüldü. Araştırma Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alınarak yürütüldü.

İstatiksel değerlendirme: Araştırmada "SPSS Statistics of Windows v.21,0" paket programı kullanılarak ölçümle belirlenen verilerin analizinde Student-t testi, sayımla belirlenen verilerin analizinde ki kare, üç ve daha fazla gurupların analizinde varyans analizi(Anova), homojen dağılım olmadığında ve örneklem küçük olduğunda Kruskall wallis testi ve son olarak korelasyon yapılması için varyansların homojenitesine göre pearson veya spearman testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmada taranan dosya sayısı 3995, ESH ≥ 100 mm/s olanların sayısı 119. Analiz edilen hasta sayısı 104, yaş ortalaması $67,1 \pm 13,1$ (aralık:25-92) idi. Yaşı ≥ 65 olanların oranı % 64, kadınların oranı % 54,8 ve diyabetik hasta oranı % 41,6 bulundu. ESH en yüksek değeri $160(112,2 \pm 10,7)$ mm/s. 25-OH vitamin D yetersiz ve eksikliği olanların oranı % 92,3, ortalaması $11,9 \pm 11,2$ (aralık:0,59 -57,25) ng/mL bulundu. CRP düzeyleri $15,6 \pm 11,6$ (aralık:0,18-51,0) mg/dL saptandı.

Tablo 1 takip edildiğinde yüksek ESH hastalarında solunum sisteminin malign olmayan hastalıkları birinci sırayı oluşturmakta olup oranı % 37,5'dir. Diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı ise sırası ile % 16,3 ve 13,5 olduğu görülmektedir. Bir başka deyişle ESH ≥ 100 olanların yaklaşık olarak üçte ikisini solunum sisteminin malignite dışı hastalıkları(çoğunlukla pnömoni) ile kronik böbrek hastalığı oluşturmaktadır.

Tablo 2 takip edildiğinde hematolojik olmayan ve olan malignitelerin toplam sayısı $15(14,4)$ olup tanısal dağılımı görülmekte ve hematolojik olmayan malignitelerin yarısını gastroenterolojik tümörler oluşturmaktadır.

Tablo 3'de ESH, 25-OH vitamin D ve CRP düzeyleri ile hastanın yaşı, biyokimyasal analizleri, ferritin ve PTH ile korelasyon analizi sonuçları görülmektedir. ESH ile 25-OH vitamin D düzeyleri ve ESH ile CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu. ESH ile albümin arasında

negatif yönde zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = -0,202$, $p = 0,044$), benzer olarak hemoglobin ile negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r = -0,404$, $p = 0,001$) vardı. 25-OH vitamin D ile albümin arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r = 0,285$, $p = 0,006$), 25-OH vitamin D ile PTH arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon ($r = -0,373$, $p = 0,001$), 25-OH vitamin D ile LDL arasında düşük düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r = 0,229$, $p = 0,029$) saptandı. CRP ile albümin arasında orta düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon ($r = -0,352$, $p = 0,001$), lökosit sayısı ile orta düzeyde pozitif yönde anlamlı korelasyon ($r = 0,270$, $p = 0,007$), HDL ile negatif yönde ve trigliserid ile pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon saptandı.

Tablo 4'de yüksek ESH olanlar 25-OH vitamin D düzeylerine göre gruplandırıldığında kruskall-Wallis analizinde bu gruplar ile (PTH hariç, $p = 0,012$) hastaların ESH, CRP, yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, albümin, lipid profili ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1: ESR 100 mm/saat ve üzeri olanların hastalık gruplarına göre sınıflandırılması

Hastalık Grupları	Sayı(%)
A-Solunum sisteminin malignite dışı hastalıkları[pnömoni (28),ve çeşitli solunum sistemi enfeksiyonları(akciğer absesi(4),bronşektazi(3),intersitisyel akciğer hastalığı(4)]	39(37,5)
B-Diyabetik kronik böbrek hastalığı	17(16,3)
C-Diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı[hipertansiyon(11),polikistik böbrek hastalığı(1),obstüktif üropati(2)]	14(13,5)
D-Hematolojik olmayan maligniteler	12(11,5)
E-İnflamatuar ve kollagen doku hastalıkları	8(7,7)
F-Çeşitli enfeksiyöz nedenler	8(7,7)
G-Hematolojik maligniteler	3(2,9)
H-Kronik HBV enfeksiyonu	3(2,9)
Toplam	104

Tablo 2: ESH ≥ 100 mm/s saptanan 104 hastada malign, inflammatuar ve kollejen vasküler hastalıklarının dağılımı

Hematolojik olmayan maligniteler(sayı)	Hematolojik Maligniteler (sayı)	İnflamatuar ve kollagen doku hastalıkları(sayı)
gastrik karsinom (4)	multipl myeloma (2)	romatoid artrit (1)
kolon karsinomu (2)	kronik lenfositik lösemi (1)	wegener granuloatozusu(1)
bronş karsinomu (2)		behçet hastalığı (1)
over karsinomu (1)		gut hastalığı (1)
larinks karsinomu (1)		karaciğer Granulomatozu (1)
primeri bilinmeyen karaciğer metastazı (2)		tanısı doğrulanamayanlar (3)

Tablo 3: Eritrosit sedimentasyon hızı, 25-OH vitamin D ve C reaktif protein düzeylerinin hastaya ait diğer parametreler ile bivariate (spearman) korelasyon analizinin sonuçları

parametreler	ESH \geq 100 (mm/saat)		25-OH vitamin D (ng/mL)		CRP (mg/dL)	
	r	p	r	p	r	P
Yaş(yıl)	-0.028	0.784	-0.144	0.676	0.058	0.569
Albümin(g/dL)	-0.202	0.044	0.285	0.006	-0.352	0.001
CRP(mg/dL)	0.109	0.281	0.045	0.671	-	-
WBC sayısı(x103 / μ L)	0.075	0.459	-0.096	0.369	0.270	0,007
Ferritin(ng/mL)	0.131	0.226	-0.061	0.579	0.355	0.001
Ürik asit	0.010	0.924	-0.080	0.452	0.161	0.111
PTH (pg/mL)	0.189	0.077	-0.373	0.001	0.034	0.750
LDL(mg/dL)	-0.101	0.336	0.229	0.029	0.093	0.376
HDL(mg/dL)	-0.169	0.107	0.006	0.953	-0.469	0.001
Trigliserid(mg/dL)	0.012	0.906	0.022	0.836	0.259	0.013
Hemoglobin(g/dL)	-0.404	0.001	0.190	0.073	0,031	0,761
25-OH Vitamin D	-0.154	0.144	-	-	0.045	0.671
ESH > 100 (mm/saat)	-	-	-0.154	0.144	0.109	0.281

CRP: C- reaktif protein, WBC: beyaz kan hücreleri, PTH: Paratiroid hormon, LDL:düşük dansiteli lipoproteinler,HDL:yüksek dansiteli lipoproteinler, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 4: Yüksek sedimentasyon hızı olan hastaların vitamin D düzeylerine göre demografik ve laboratuvar sonuçlarının Kruskal- wallis varyans analizi

parametreler	25-OH Vitamin D düzeyleri (ng/mL)				Sayı(%),ortalama değerler	p
	ileri derecede eksik <10	eksik 10-19	yetersiz 20-29	optimal \geq 30		
Hasta, Sayı (%)	61(58,7)	24(23,0)	11(10,6)	8(7,7)	104(100,0)	
ESH(mm/saat)	113,7 \pm 12	111,0 \pm 8	109,6 \pm 8	112,2 \pm 11	112,2 \pm 10	0.824
Yaş,yıl(ort. \pm SS)	67,4 \pm 13	67,1 \pm 10	60,8 \pm 15	68,1 \pm 15	66,6 \pm 13	0.599
Kadın, sayı (%)	32(56,0)	10(17,6)	9(15,8)	6(10,6)	57(54,8)	0.120
Erkek, sayı(%)	30(63,9)	14(29,8)	2(4,2)	1(2,1)	47(45,2)	
DM* Var, sayı (%)	27(62,8)	8(18,6)	5(11,0)	3(7,0)	43(41,6)	0.817
Yok, sayı (%)	34(55,8)	16(26,2)	7(11,5)	4(6,5)	61(58,4)	
CRP(mg/dL) (ort. \pm SS)	15,0 \pm 12	17,7 \pm 11	16,7 \pm 14	14,15 \pm 8	15,66 \pm 11	0.806
WBC sayısı(x103 / μ L)	10,9 \pm 6,0	9,0 \pm 4,0	11,0 \pm 5,7	9,9 \pm 5,5	10,3 \pm 5,4	0.759
Ferritin(ng/mL)	728,7 \pm 1022	913,3 \pm 1855	560,4 \pm 603	353,2 \pm 394	712,3 \pm 1194	0.591
Albümin(g/dL)	3,2 \pm 0,5	3,2 \pm 0,5	3,4 \pm 0,5	3,4 \pm 0,2	3,2 \pm 0,5	0.354
PTH (pg/mL)	104,6 \pm 109	63,5 \pm 32	84,5 \pm 145	33,2 \pm 31	87,6 \pm 99	0.012
kalsiyum(mg/dL)	8,4 \pm 0,7	8,4 \pm 0,7	8,3 \pm 1,3	8,9 \pm 0,6	8,4 \pm 0,8	0.411
magnezyum (mg/dL)	1,8 \pm 0,4	1,9 \pm 0,4	1,7 \pm 0,2	1,7 \pm 0,4	1,8 \pm 0,3	0.414
LDL(mg/dL)	96,6 \pm 43	97,3 \pm 34	96,5 \pm 55	111,8 \pm 27	98,1 \pm 41	0,547
HDL(mg/dL)	26,3 \pm 12	25,0 \pm 9	23,4 \pm 17	36,1 \pm 20	26,3 \pm 13	0.474
Trigliserid(mg/dL)	149,0 \pm 85	133,8 \pm 45	158,6 \pm 73	123,2 \pm 50	144 \pm 73	0.686
Hemoglobin(g/dL)	9,7 \pm 2,3	10,3 \pm 1,9	10,1 \pm 2,0	11,3 \pm 1,9	10,0 \pm 2,1	0.246

* Diyabetes mellitus

Tartışma

Araştırmada ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların analizi yapıldığında hastaların çoğunlukla pnömoni başta olmak üzere solunum sistemi enfeksiyonları saptanmış olup bunu daha sonra kronik böbrek hastalıkları takip etmiştir. 1,25-dihidroksi vitamin D₃(1,25(OH)₂D₃) yalnızca kemik ve kalsiyum metabolizması için değil aynı zamanda pankreatik ada hücreleri, keratinositler ve malign hücrelerin homeostazisinde de rol oynar.¹¹⁻¹³ Giderek artan bir şekilde inflamasyon ve immün sistemin aktivasyonunun hastalıkların patogenezi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Giulietti ve ark. çalışmasında IL-1, IL-2, TNF- ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeyinin Vitamin D verildikten sonra düştüğü gösterilmiştir.¹⁴

Monosit ve makrofajlar inflamasyonda anahtar role sahip olup 25-OH vitamin D tarafından monosit ve makrofajlara MHC sınıf II ekspresyonunu ve T hücre aktivasyonunu azaltmaktadır.¹⁵ Lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücre gibi immün hücrelerde VDRs bulunabilmekte ve bu hücreler üzerinde 1,25-dihidroksi vitamin D₃'ün çok sayıda etkileri olabilmektedir.⁴ Dolayısı ile ESR inflamatuvar süreci yansıtabileceği göz önüne alındığında 25-OH vitamin D düzeylerinin yetersizliği ya da eksikliğinde ESH'de hızlanma beklenebilir.

ESH muhtemelen akut faz belirteci olarak fibrinojen artışı ile eritrositlerin negatif elektrostatisinin bozularak agregasyonun hızlanması ile yükselebilmektedir.⁷ Araştırmada ESH ≥ 100 mm/s olan hastaların % 92,3'de 25-OH vitamin D düzeyleri yetersiz ya da eksik bulundu. Ancak çalışma kesitsel tipte olduğundan ESH'nin < 100 mm/s olduğu düzeylerde 25-OH vitamin D seviyelerinin ne olduğuna dair bir bilgiye sahip değiliz. Yakın zamanlarda diyabetik hastalardan oluşan bir çalışmada farklı düzeylerde 25-OH vitamin D ile ESH düzeyleri arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir.¹⁶ Sunduğumuz çalışmada ise Tablo 4'de görüldüğü gibi 25-OH vitamin D düzeyleri ($<10, 10-19, 20-29, \geq 30$ ng/mL) ile ESH ≥ 100 mm/s düzeylerinin varyans analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.824$). Ortalama vitamin D düzeyi ile PTH ortalaması arasında ise istatistiksel olarak ters yönde anlamlı korelasyon ($p=0.001$) ve vitamin D gurupları ile ortalama PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.012$). Dört guruptaki en düşük vitamin D düzeylerinde (<10 ng/mL) PTH daha yüksek düzeyde iken, vitamin D düzeyleri arttıkça PTH seviyelerinde azalma düzeyinin farklı seviyede olması guruplardaki hasta sayılarının homojen olmaması ve örneklemin sayısının nispeten küçük olması ile açıklanabilir. ESH ile 25-OH vitamin D arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,144$). Çalışmamızdan farklı olarak daha önce Lange ve ark. tarafından yapılan ankilozan spondilit vakalarından oluşan iki çalışmada 25-OH vitamin D ile ESH ve CRP arasında ters korelasyon olduğu gösterildi.^{17,18}

VDRs geninin makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunan hücrelerde ve T lenfositlerde bulunması otoimmünitede 25-OH vitamin D'nin önemini göstermektedir.^{11,19} Önceki çalışmalarda 1,25(OH)₂ D₃'nin pankreasın beta hücrelerinde reseptörleri ve vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein olarak da bilinen kalbindin-D28k üzerindeki rolü gösterilmiştir. kalbindin-D28k beta hücrelerini sitokinler ile ilişkili hücre ölümünden korumaktadır.²⁰ Sunduğumuz çalışmada yüksek ESH hastalarının % 41,6'ı tip 2 diyabet hastası olup, bunların % 93 (40/43) 'de 25-OH vitamin D düzeyleri optimal düzeylerin altında idi (Tablo 4). Araştırmamızda hastaların % 97,1'de CRP düzeyleri yüksek idi. Korelasyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanmaması hastaların büyük kısmının zaten düşük 25-OH vitamin D ve yüksek CRP düzeylerine sahip olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz. Chen ve ark.'nın meta analizinde ek vitamin D verilenlerde CRP düzeylerinde azalma

gösterilmiş ancak hastaların ESH düzeylerinde değişiklik olup olmadığına dair veri sunulmamıştır.²¹ Şimdiye kadar ESH \geq 100 mm/s olup olmadığına bakılmaksızın normal değerlerin üzerinde ESH saptanan hastalarda 25-OH vitamin D düzeylerine göre karşılaştırma yapılan çalışma sayısı az olup belirli hastalıkların üzerinde çalışılmıştır. Yukarıda da değinilen Lange ve ark. ve Kaya ve ark. çalışmalarında ESH ile 25-OH vitamin D arasında ters korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışmada ESH yüksek olanlar seçilmiş, 100 ve üzeri ESH olan hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri % 92,3 oranında yetersiz ya da eksik bulunmuştur. 25-OH vitamin D guruplarının çoğunluğunu ileri derecede eksikliği olan gurubun (%58,7, Tablo 4) oluşturması ve gurupların sayısının homojen olmamasından dolayı korelasyon analizinin anlamlı çıkmamasına neden olmuş olabilir. Her ne kadar çalışmada ESH ile 25-OH vitamin D arasında bir ilişki gösterilememiş olsa da ESH yüksek vakaların büyük çoğunluğunda 25-OH vitamin D seviyelerinde düşüklük ve CRP düzeylerinde büyük oranda yükseklik saptanmıştır. Bu sonuç yetersiz ya da eksik vitamin D düzeylerinin enfeksiyon ve kronik hastalıklarda inflamasyonu arttırabileceğine dair önceki yapılan ve yapılacak çalışmalara katkı sunabilir. Çalışmanın yapıldığı bölge yüksek rakımlı olup yaklaşık 1750 rakımda ve 43 derece enlemindedir. Bu durum güneş ışınlarının ciltte vitamin D sentezini olumsuz etkileyebileceği için hastalarımızda çok yüksek oranda 25-OH vitamin D düzeylerinin düşük olmasının nedeni olabilir. Dolayısı ile vaka sayısının çok olduğu mevsimsel ve coğrafi özelliklerinde göz önüne alınacağı ve daha düşük ESH düzeylerinin de kapsandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi

Çıkar ilişkisi yoktur

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81. Review. PubMed PMID: 17634462.
2. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-373. Review. PubMed PMID: 16529140.
3. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003;170(11):5382-5390.
4. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25 hydroxyvitamin D 1 hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(1): 139-146.
5. Holick MF. "Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis". *Am J Clin Nutr* 2004;79(3): 362-371.
6. Arnsen Y, Howard A, and Shoenfeld Y. "Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations." *Ann Rheum Dis* 2007; 66(9):1137-1142.
7. Brigden M. "The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously." *Postgraduate medicine* 1998;103(5):257-274
8. Zlonis M. "The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use." *Clin Lab Med* 1993;13(4):787-800.
9. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. "Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study." *Am J Epidemiol* 2003;158(9):844-851.
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney R P et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):911-1930.
11. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilletti A, Gysemans C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89: 449-452.
12. Pickup JC. "Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes." *Diabetes care* 2004;27(3):813-823.
13. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7):1247-1257
14. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(1): 47-57.
15. Xu H, Soruri A, Gieseler RKH, Peters J. H. 1, 25 Dihydroxyvitamin D3 Exerts Opposing Effects to IL 4 on MHC Class II Antigen Expression, Accessory Activity, and Phagocytosis of Human Monocytes. *Scand J Immunol* 1993;38(6):535-540.
16. Kaya T, Akçay EÜ, Ertürk Z, Ergenc H, Tamer A. The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *Turk J Med Sci* 2018;48(2):424-429.
17. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1999-2004.
18. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1031-1035.
19. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25 hydroxyvitamin D 1 hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol* 2000;120(1):139-146.
20. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon W L, Sooy K, Strynadka K, Christakos S. Expression of calbindin-D28k in a pancreatic Islet -Cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 2001;142(8):3649-3655.
21. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2014;6(6):2206-2216.