



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ**

**D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ**  
**VE DİĞER HEMOGRAM PARAMETRELERİ**  
**ARASINDAKİ İLİşKİNİN ARAşTIRILMASI**

**Dr. Halit ÖZDEMİR**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**





**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**AİLE HEKİMLİğİ KLİNİğİ**

**D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ**  
**VE DİğER HEMOGRAM PARAMETRELERİ**  
**ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Halit ÖZDEMİR**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Reşat Dabak**  
**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL/2022**

## TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen , hayata dair tecrübelerini de aktaran, her daim arkamızda varlığını hissettirip güven veren, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Reşat Dabak'a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığımız Haseki Aile Hekimliği Kliniği ve rotasyonlarımda katkı ve emekleri olan değerli uzmanlarımız ve asistan arkadaşlarıma,

Bana her daim güvenen, desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan babam , annem, ablam ve kardeşime,

Hayatımı paylaştığım, varlığı ve sevgisiyle bana güç veren her konuda desteğini esirgemeyen sevgili eşime hayata gözlerini açacağı günü heyecanla beklediğim minik kızıma;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Halit Özdemir

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. D vitamini.....	2
2.1.1. D vitamininin etkileri.....	3
2.1.2 D vitamini metabolizması.....	4
2.1.3 D vitamini laboratuvar değerlendirilmesi.....	8
2.1.4 D vitamini Eksikliği.....	8
2.1.5 D vitamini eksikliğinin klinik bulguları.....	11
2.1.6 D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	12
2.2 Hemogram Parametreleri.....	14
2.2.1 Eritrosit.....	15
2.2.2 Hemoglobin.....	16
2.2.3 Hematokrit.....	16
2.2.4 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	17
2.2.5 Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV).....	17
2.2.6 Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH).....	17

2.2.7 Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC).....	17
2.2.8 Lökosit.....	18
2.2.9 Nötrofil.....	18
2.2.10 Eozinofil.....	18
2.2.11 Bazofil.....	19
2.2.12 Monosit.....	19
2.2.13 Lenfosit.....	19
2.2.14 Trombositler.....	19
2.2.15 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Çalışmanın Tipi.....	21
3.2 Etik Kurul Onayı.....	21
3.3 Çalışmanın özellikleri ve örnekleme.....	21
3.4 Çalışma düzeneği ve çalışma grupları.....	22
3.5 Verilerin Ölçüm Metodları.....	22
3.5.1 D vitamini ölçüm yöntemi.....	22
3.5.2 Hemogram parametlerinin ölçümü.....	22
3.5.3 Karaciğer ve böbrek fonkiyon tetslerinin ölçümü.....	23
3.6 İstatistiksel Analiz.....	23
4.BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44

## KISALTMALAR SİMGELER

25(OH)D vitamini: 25 hidroksi vitamin D

1,25(OH)<sub>2</sub> D Vitamini: 1,25 dihidroksi vitamin D

VDR: Vitamin D reseptörü

PTH: Parathormon

IL-6 : interlökin-6

TNF- $\alpha$  : Tümör nekrozis faktör alfa

IOM: Institute of Medicine

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

IU: International Unit

g: gram

mg: miligram

$\mu$ g: mikrogram

ng: nanogram

fL: fentoLitre

mL: mililitre

m<sup>3</sup>: metreküp

WBC: Beyaz Kan Hücresi

NEU: Nötrofil

LYM: Lenfosit

MONO: Monosit

EOS: Eozinofil

RBC: Kırmızı kan hücresi

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

PLT: Trombosit

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz



## TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1	Günlük önerilen D vitamini dozları.....	13
Tablo 3.1	Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	22
Tablo 4.1	Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması.....	24
Tablo 4.2	D vitamini ortalaması ve D vitamini gruplarına göre kişi dağılımı	24
Tablo 4.3	D vitamini düzey gruplarında cinsiyet oranları.....	25
Tablo 4.4	D vitamini düzey gruplarında yaş ortalamaları.....	26
Tablo 4.5	25(OH) D ile kan parametleri arasındaki korelasyon analizi.....	28
Tablo 4.6	Hastaların biyokimya ve tam kan parametre verileri.....	29
Tablo 4.7	D vitamini düzey gruplarında biyokimya ve tam kan ortalamaları..	30
Tablo 4.8	D vitamini düzey gruplarında biyokimya ve tam kan ortalamaları alt grup analizleri .....	31
Tablo 4.9	D vitamini ve NLO için ROC analizi.....	35

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal yapısı ve oluşumu.....	5
Şekil 2.2 D vitamini metabolizması.....	7
Şekil 2.3 Vitamin D ve PTH ilişkisi.....	11
Şekil 2.4 Hematopoetik kök hücre farklılaşması.....	15
Şekil 2.5 Eritrosit.....	16
Şekil 4.1 D vitamini gruplarına göre kişi dağılım yüzdesi.....	25
Şekil 4.2 D vitamini düzey gruplarına göre cinsiyet dağılım analizi.....	26
Şekil 4.3 D vitamini düzey gruplarına göre yaş analizi grafiği.....	27
Şekil 4.4 D vitamini düzey grupları ile kreatinin arasındaki ilişki.....	32
Şekil 4.5 D vitamini düzey grupları ile eGFR arasındaki ilişki.....	33
Şekil 4.6 D vitamini düzey grupları ile NLO (nötrofil/lenfosit oranı) arasındaki ilişki.....	34
Şekil 4.7 D vitamini ve NLO için ROC eğrisi.....	35

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda D vitamini seviyesi ile MPV(ortalama trombosit hacmi), TLO(trombosit/lenfosit oranı), NLO(nötrofil/lenfosit oranı), HB, WBC, PLT gibi hemogram parametreleri ile ilişkisi incelenecektir. D vitamini eksikliğini öngörmeye yararlanılabilecek parametreler araştırılacaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz polikliniklerine 09.04.2019-09.04.2022 tarihleri arasında başvuruları bulunan 18-40 yaş arasındaki ve kronik hastalığı bulunmayan , sürekli kullandığı ilaç olmayan, gebelik durumu olmayan sağlıklı bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Kriterlerimize uygun 1013 hasta tespit edildi. Hastalar 25(OH)D vitamini seviyelerine göre gruplandırıldı. D vitamini eksikliği olarak kabul edilen 20ng/ml altındaki değerler 1. Grup, D vitamini yetersizliği olarak kabul edilen 20-30 ng/ml arasında olan değerler 2. Grup, 30 ng/ml üstündeki değerler 3. Grup olarak belirlendi. İlk grupta 800 kişi, ikinci grupta 169 kişi, üçüncü grupta ise 44 kişi yer aldı. 25 (OH)D vitamini düzey gruplarımız ile hemogram parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT),böbrek fonksiyon testleri (BFT), demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet verileri arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza alınan kişilerin %74,1 i kadın, %25,9 u erkekti. Yaş ortalaması ise  $28,71 \pm 6,78$  idi. D vitamini düzey grupları arasında biyokimya değerlendirmelerinde kreatinin ve eGFR ortalamalarında ve tam kan sayımında NLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,014$   $p=0,003$   $p=0,024$ ). D vitamini düzey grupları arasında AST, ALT, üre, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW, cinsiyet, yaş, ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda 25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde; 25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile yaş, kreatinin, üre, ALT, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, MON# ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili ; eGFR, PLT, RDW, NLO, TLO, PCT ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili

saptanırken 25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile ; AST,WBC, MCV, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MPV, PDW arasında anlamlı ilişki saptanmadı.D vitamini düzeyi <20 ng/ml olanların kreatinin ortalaması D vitamini düzeyi >30 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, eGFR ortalaması anlamlı yüksekti (p=0,014 p=0,007). D vitamini düzeyi <20 ng/ml olanların NLO ortalaması >30 ng/mL olanlara göre ve D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arası olanların NLO ortalaması >30 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,006 p=0,016). 25-Hidroksi Vitamin D <30 ng/mL için NLO kesim değeri incelemesinde >1,59 ve üzeri %60 sensitivite, %59,1 spesifite ile kesim değeri olarak saptandı. NLO için kestirim noktası 1,59 alındığında eğri altında kalan alan (AUC) 0,622 olarak elde edilmiştir.Elde edilen bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.006).

**Sonuç:** D vitamini düzey grupları arasında NLO, kreatinin ve eGFR arasında anlamlı ilişki saptandı. D vitamini seviyesi yüksek düzey gruplarında NLO ve GFR daha düşük iken kreatinin daha yüksekti. D vitamini düzey grupları arasında AST, ALT, üre, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW, cinsiyet, yaş, ile ilişki tespit edilmedi. Çalışmamız sağlıklı ve 18-40 yaş arasında bireylerde yapılarak diğer patolojilerden etkilenmesinin önüne geçilmeye çalışıldı. Çalışmalar daha düşük seviye D vitamini düzey grupları ile dizayn edillirse MPV ile D vitamini arasında ilişkinin anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.Vitamin D eksikliğini tespit etmede sağlıklı bireylerde hemogram gibi daha basit bir yöntemle bakılan NLO oranının yüksek olması yönlendirici olabilir. Klinik anlamlılık açısından D vitamini eksikliği prevelansı ve D vitamini gruplarının farklı düzenlenmesi ile yapılacak roc analizi sonucu çalışmamızı destekleyici daha da güçlü veriler elde edilebileceği görüşündeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** D vitamini , Ortalama trombosit hacmi, Hemogram

## ABSTRACT

**Aim:** In our study, the relationship between vitamin D level and hemogram parameters such as MPV (mean platelet volume), PDW (platelet/lymphocyte ratio), NLO (neutrophil/lymphocyte ratio), HB, WBC, PLT will be examined. Parameters that can be used to predict vitamin D deficiency have been investigated.

**Materials and Methods:** Healthy individuals between the ages of 18-40, who did not have a chronic disease, who did not have a regular drug use, and who did not have a pregnancy status, who applied to our hospital's polyclinics between 09.04.2019-09.04.2022 were included in our study. 1013 patients who met our criteria were identified. The patients were grouped according to their 25(OH) vitamin D levels. Values below 20ng/ml considered as vitamin D deficiency 1. Group, values between 20-30 ng/ml accepted as vitamin D deficiency 2. Group, values above 30 ng/ml values were determined as Group 3. There were 800 people in the first group, 169 people in the second group, and 44 people in the third group. The relationship between our 25 (OH) vitamin D level groups and hemogram parameters, liver function tests (LFT), kidney function tests (BFT), demographic features, age and gender data were examined.

**Results:** 74.1% of the people included in our study were female and 25.9% were male. The mean age was  $28.71 \pm 6.78$ . Statistically significant difference between vitamin D level groups in creatinine and eGFR averages in biochemistry evaluations and in NLR averages in complete blood count. ( $p=0.014$   $p=0.003$   $p=0.024$ ). Among the vitamin D level groups, AST, ALT, urea, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO No statistically significant difference was found with #, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW, gender, age. In the correlation analyzes between 25-Hydroxy vitamin D level and other parameters in our study, 25-Hydroxy vitamin D level was positively correlated with age, creatinine, urea, ALT, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, MON#; While there was a statistically significant negative correlation with eGFR, PLT, RDW, NLO, TLO, PCT, with 25-Hydroxy vitamin D level; No significant correlation was found between AST, WBC, MCV, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MPV, PDW. The mean

creatinine of those with a vitamin D level <20 ng/ml was statistically significantly lower than those with a vitamin D level of >30 ng/mL, and the mean eGFR was significantly higher (p=0.014 p=0.007). Those with a vitamin D level of <20 ng/ml had a statistically significant higher NLR than those with a mean NLR of >30 ng/mL, and those with a vitamin D level between 20-30 ng/ml were statistically significantly higher than those with a mean NLR of >30 ng/mL (p=0.006 p=0.016). ). For 25-Hydroxy Vitamin D <30 ng/mL, in the NLR cut-off analysis, >1.59 and above were determined as the cut-off value with 60% sensitivity and 59.1% specificity. When the cut-off point for NLR is taken as 1.59, the area under the curve (AUC) is obtained as 0.622. This value is statistically significant (p=0.006).

**Conclusion:** A significant correlation was found between NLR, creatinine and eGFR among vitamin D level groups. While NLR and GFR were lower in vitamin D level groups, creatinine was higher. Vitamin D level groups include AST, ALT, urea, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW, No relationship was found with gender, age, or age. Our study was carried out in healthy individuals between the ages of 18-40, to prevent them from being affected by other pathologies. We think that if the studies are designed with lower vitamin D level groups, the relationship between MPV and vitamin D may be significant. The high NLR rate in healthy individuals, which is measured by a simpler method such as hemogram, may be helpful in detecting vitamin D deficiency. In terms of clinical significance, we believe that stronger data can be obtained to support our study as a result of the roc analysis to be performed with the prevalence of vitamin D deficiency and the different arrangement of vitamin D groups.

**Keywords:** Vitamin D , Mean platelet volume, Hemogram

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini bilinen kemik metabolizması üzerine etkilerinin yanında pro-apoptotik, immun-modülatör ve antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. D vitamini etkilerini VDR(Vitamin D reseptörü) üzerinden göstermektedir.VDR yaklaşık olarak 30 dan fazla dokuda etki göstermektedir. Bağırsak ,böbrek, kemik dokusu ,endotel, düz kas, beyin, miyokard, meme, kolon, prostat dışında hematopoetik sistemde aktive lenfositlerde, monositlerde, timositlerde de etki göstermektedir (1)(2). D vitaminin proenflamatuvar sitokinler aracılığıyla sistemik inflamasyonla ilişkisi bilinmektedir. D vitamini seviyeleri ile özellikle IL-6 ve IL10, IL18, TNF- $\alpha$ , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle arasındaki ilişki yapılan çalışmalarla bilinmektedir (75). D vitamini düzeylerinin artması ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri düşmektedir. Bu sitokinler, trombosit aktivasyonuna katkıda bulunur, megakaryopoezi arttırmaktadır. Bu olayın indüklenmesi ile olgunlaşmamış ve aktive trombositlerin kemik iliğinden dolaşım sistemine salınmasına ve böylece MPV'nin artmasına neden olmaktadır (67). Sistemik inflamasyonu göstermede kullandığımız lökosit ve crp kadar anlamlı parametre olarak NLO ve TLO nun da olduğu söylenmektedir (77). D vitamini İnflamasyon ve sitokinlere etkisi ile hematopoetik sistemi etkilemektedir. Hematopetik sistem ile vitamin D arasındaki bu ilişki son yıllarda araştırılmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak bizde vitamin D ile MPV, NLO, TLO gibi hemogram parametleri arasında ki ilişkiyi incelemeye çalıştık.Sağlıklı bireylerde yaptığımız çalışmamızın gücünü arttırmak adına BFT ve KCFT değerlerini de çalışmamıza ekledik.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.D Vitamini

D Vitamini bir prohormon olarak bilinmektedir. Yağda çözünmesine rağmen az miktarda besinde doğal şekilde D vitamini içerir (3). D Vitamini besin maddesi olarak farklı bir şekilde güneş ışığının etkisiyle vücudumuz tarafından sentezlenebilmektedir(4). D vitaminin metaboliti 1.25 dihidroksivitamin D3 ün, kemikten ve bağırsaktan kalsiyum ve fosforu etkilediği bilinmektedir (5).

Bilinenin aksine kalsiyum ve kemik metabolizmasındaki rolünden farklı olarak, D vitamini hücrel işlevleri de etkiler.Vitamin D reseptörü (VDR) birçok hücrede bulunmaktadır. İnsan genomunun D vitaminin kontrolü altındaki kısmı yaklaşık yüzde 3 civarındadır. Bu sebeple D vitaminin etkisi kalsiyum/kemik metabolizmasına etkisinden çok daha geniştir.VDR kromozom 12 tarafından kodlanmakla beraber kişiler arasında polimorfizmden dolayı çokça farklılık göstermektedir. Aktif D vitamini ile reseptör düzeyindeki etki sağlanmaktadır.Genomik ve non-genomik etkiye yol açmaktadır.Genomik etki steroid hormonlarda olduğu gibi doğrudan nükleer VDR ile gen transkripsiyonunu organize ederek olur. Genomik etkisi saatler veya günler içinde olmaktadır. Non-genomik etkisi dakikalar içinde daha kısa sürede hücre membranındaki VDR ile iyonların kalsiyum, klorür mebran geçisini değiştirip hücre içi sinyal yollarının aktivasyonunun sağlanması ile gerçekleşmektedir (6)(7).

### 2.1.1 D vitaminin etkileri

D vitamini vücutta kemik,böbrek ,barsak ve paratiroid bezi gibi alanları etkileyerek kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde etkilidir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin düzenlenmesinde PTH ile beraber etki göstererek kemik mineralizasyonuna etki etmektedir.

D vitamini kalsiyum ve kemik homeostazını tahmini olarak 20ng/ml seviyesinin üzerindeki durumlarda normalleştirdiğine dair bir çok çalışma da kanıtlar mevcuttur (8). D vitamini konsantrasyonları düşük olması bozulmuş kalsiyum emilimi, aşırı kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Özellikle postmenopozal kadınlar ve yaşlı erişkinlerde kemiklerdeki kaybı önleyebilmek için yeterli D vitamin seviyelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini seviyesi düşük olan çocuklarda, yaşlı bireylerde kas zayıflığına neden olduğuna dair ilişki gösterilmiştir. D vitamini seviyesi ile kas zayıflığı arasında ilişki tam olarak kanıtlanmamıştır. D vitamini takviyesi sonrası kas zayıflığında iyileşme arasında sebep-sonuç ilişkisi tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca kas gücü için ideal D vitamini seviyeside bilinmemektedir (9)(10). Özellikle D vitamin yetersizliği bulunan kişilerde vitamin D seviyelerinin artmasıyla kas gücü artışı üzerine yararının daha çok olduğu düşünülmektedir.Kas gücünün artması ile özellikle yaşlı bireylerde dolaylı olarak düşmeleri azaltmada da etkisi olmaktadır (11)(12).

D vitaminin hücre çoğalmasını önlediği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu etkisi ile çeşitli kanser türlerinde faydası olabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmıştır.Yapılan çalışmalarda kanser ile arasında ilişki olduğunu öne sürülmüştür. Virüslerin çoğalması ve canlılığını korumasını azalttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak sitokin fırtınasının önüne geçmede faydası olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda D vitamin konsantrasyonu arttıkça, covid-19 un insidansı ve şiddeti azaldığına dair kanıtlar mevcuttur (13)(14).

Gebelik döneminde özellikle son trimesterde olmak üzere gebelikte fetal kemik gelişimi için günlük 30g kalsiyum gerekmektedir.Kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olan D vitaminin ülkemizde 12. haftadan itibaren 1200 ünite takviyesi önerilmektedir (15).

İnsan beyinde D vitamini reseptörü (VDR) ve 1-alfa hidroksilaz dağılımı bildiren çalışmalar mevcuttur.Nöropsikiyatrik semptomlara etkisi net olarak bilinmemektedir.D vitamini takviyesi ile depresyon semptomlarını azaltmada anlamlı etki görülmemiştir (16)(17).

D vitamini ile çeşitli kanser türleri arasında bağlantı olsa da arasındaki ilişki net değildir (65). Yüksek düzeyde D vitamini takviyeleri ile kanserin önüne geçilmesi mevcut kanıtlarla yetersiz olarak görülmektedir (66).D vitaminin bağışıklığı arttırıcı etkilerine dair çalışmalar mevcuttur.Özellikle yaşadığımız covid-19 pandemi sürecinde D vitaminine yönelik bir çok araştırma yapılmış takviyesi önerilmiştir.

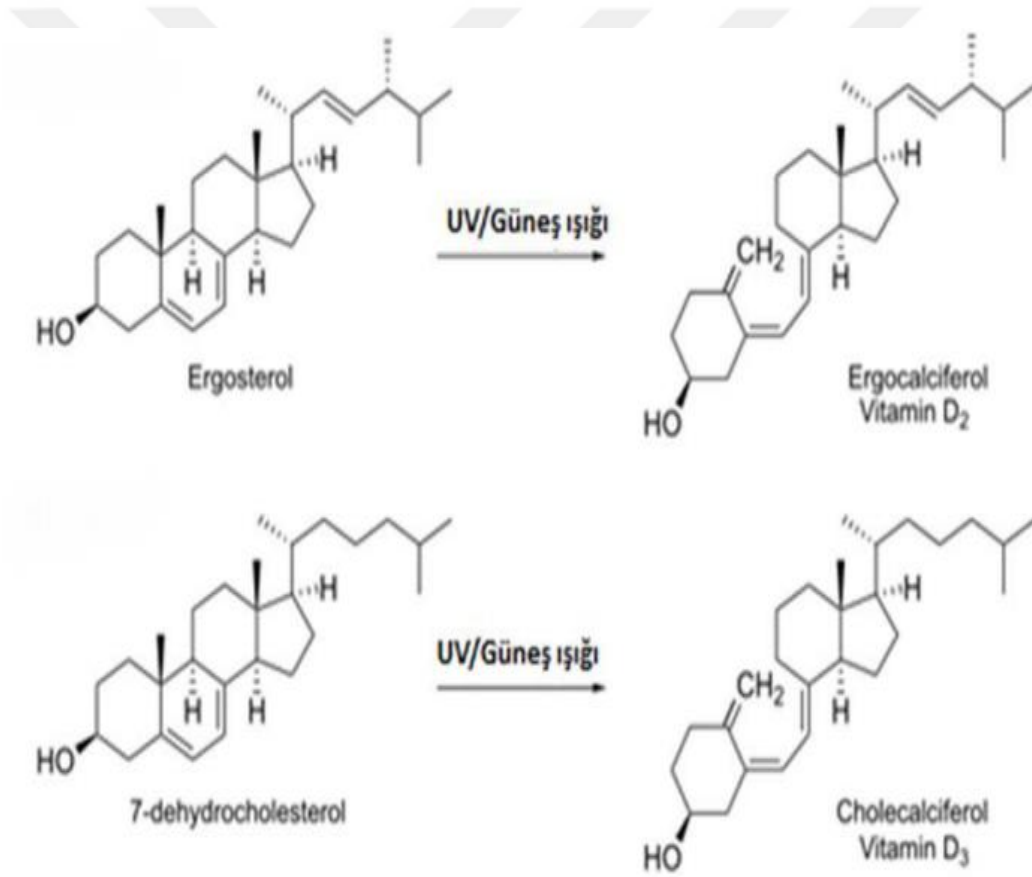
### **2.1.2 D Vitamini metabolizması**

D vitamini gıdalardan ve takviyelerden emilen veya deride ultraviyole radyasyona maruz kaldıktan sonra sentezlenen prohormon olarak bilinir. D vitamini ergokalsiferol(D2 vitamini) ve kolekalsiferol(D3 vitamini) olarak iki ayrı formda bulunur. Bitkilerde bir miktar ergokalsiferol (D2 vitamini) şeklinde hayvansal besinlerde kolekalsiferol(D3 vitamini ) şeklinde bulunmaktadır.Ülkemizde genel olarak bilinen D vitamin takviyelerinde kolekalsiferol (D3 vitamini) bulunmakla beraber gebelik dönemi için üretilen bazı preperatlarda ergokalsiferol (D2 vitamini) şeklinde de bulunmaktadır. Karaciğer, yağlı balıklar, somon, tonbalığı, yumurta sarısı, margarin tereyağı, süt gibi ürünlerde kolekalsiferol bulunmaktadır. Bazı mantar türlerinde ergokalsiferol bulunmaktadır (18)(19).

Ergokalsiferol (D2 vitamini) yosunlarda ve maitake mantarı başta olmak üzere çeşitli mantar türlerinde bulunan ergosterole (D2 provitamini) UV

ışınlarının etki etmesi ile oluşur.(Şekil 2.1) Yapılan bazı çalışmalarda kültür mantarlarına UV B uygulanarak ergokalsiferol içeriği artırılarak D vitamini takviyesi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (20).

Koleskalsiferol (D3 vitamini) besinlerde bulunması yanı sıra güneş ışınlarından gelen ultraviyole B (UVB) radyasyonu (dalga boyu 290 ila 315 nm) etkisi ile sentez edilmektedir. Güneş ışığının D vitamini toksisitesine yol açmamasının sebebi aynı zamanda D vitamini de parçalanması ile inaktif hale dönüştürmesidir (21).

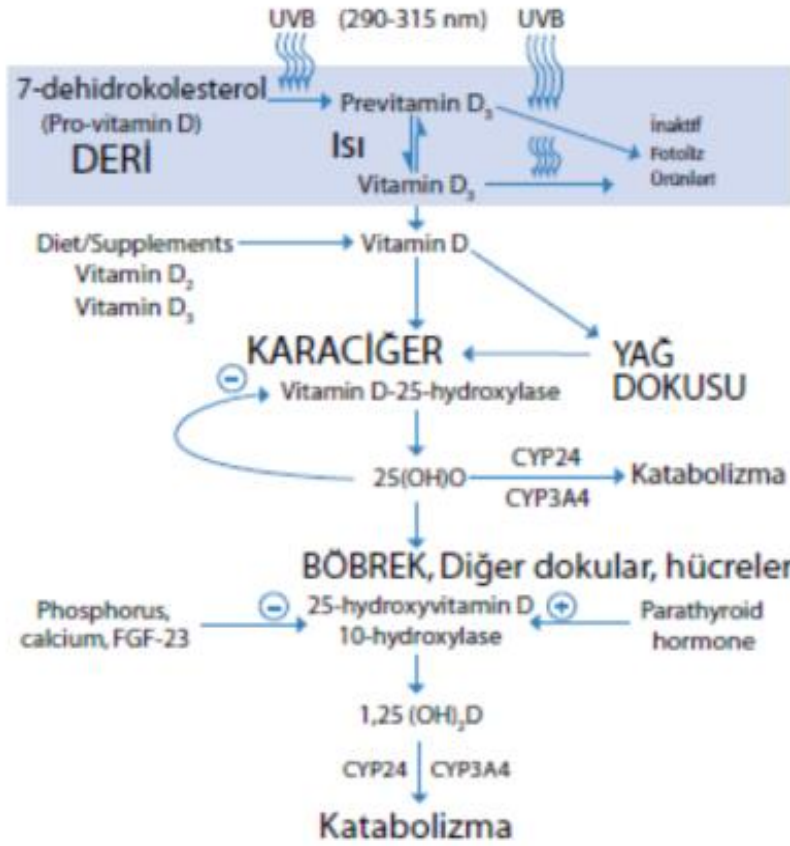


Şekil 2.1 D2 ve D3 vitaminlerinin kimyasal yapısı ve oluşumu

Vücutumuzdaki D vitamininin güneş ışınları ile sentez edilen miktarı yüzde 90-95 ini oluşturur. Güneş ışınlarının D vitamini sentezine etkinliği yaşanan yerin konumuna, güneş ışınlarının geliş açısına, deri pigmentasyonuna, giyinme türü gibi faktörlere bağlı olarak değişir. 20.000 IU vitamin D oral alım ile aynı düzeyde deriden D vitamini sentezi için tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak şekilde temas etmesi gerekmektedir. Açık tenli kişilerde koyu tenlilere göre daha hızlı bir şekilde MED düzeyine ulaşılabilir (22).

7-dehidrokolesterol UVB etkisi ile previtamin D ye dönüştükten sonra kolekalsiferole dönüşür. Diyetle alınan kolekalsiferol , ciltte UVB ile oluşan kolekalsiferol şekil 2.2 de gösterildiği gibi vitamin D bağlayıcı proteine (VDB) bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ile D vitaminin depo şekli olan kalsidiol (25-hidroksivitamin D3) e dönüşür. 25 (OH)D3 böbrekte 1-alfa hidroksilasyon ile aktif form olan kalsitriol (1,25 dihidroksivitamin D3) dönüşür.[23](23) Vücutumuzda vitamin D konsantrasyonlarını öğrenmek için 25 (OH) D miktarları baz alınır.

Diyetle alınan ergokalsiferol VDB ye bağlanarak karaciğere taşındıktan sonra karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi ( CYP27A1,CYP2C11) etkisi ile kalsidiol (25-hidroksivitamin D2) e dönüşür. 25 (OH)D2 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) ile kalsitriol (1.25 dihidroksivitamin D2) dönüşür (24).



Şekil 2.2 D vitamini metabolizması

25 hidroksilasyonun karaciğer haricinde böbrek, fibroblast, duodenum ve kemik gibi dokularda da olduğu bilinmektedir. 1-alfa hidroksilasyonun da böbrek haricinde prostat, kolon, meme dokusu, ve makrofajlarda olabildiği bilinmektedir (25).

Vücuttaki aktif D vitamini formunu azaltabilmek için 24 hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25 hidroksivitamin D , kalsitriik asite [1,24,25 (OH) D] veya 25 (OH) D vitamini de 24,25(OH) D vitaminine dönüştür (26).

### 2.1.3 D vitamini labaratuvar değerlendirilmesi

Vitamin D düzeyini belirlemek için 25(OH) vitamin D ölçümü gerekmektedir. 25(OH) vitamin D ölçümünün tercih edilme sebebi yarı ömrünün(2-3 hafta) uzun olması ve vücudumuzda bulunan D vitaminlerinin major kısmını oluşturmasıdır.Vitamin D eksikliğinin ve tedavi planını belirlemede 25(OH) vitamin D seviyesi kullanılmaktadır (27)(28).

1,25-dihidroksi vitamin D düzeyini belirlemek için kullanmaya elverişli değildir. 1,25- dihidroksi vitamin D yarı ömrünün (4 saat) kısa olması ve dolaşımdaki konsantrasyonunun düşük olması kullanımını kısıtlamaktadır (29).

Klinikte 1,25 (OH) D düzeyleri bazı durumlarda etyolojiyi belirlemede (kronik böbrek hastalığı, vitamin D dirençli raşitizm ,kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi) ve granülatöz hastalıklarda kullanılmaktadır (30)(31).

Vitamin D ölçümlerinde; vitamin D binding protein'nin bağlayıcı olduğu kompetitif protein bağlama yöntemi, 1977'de High Performance Liquid Chromotography (HPLC), 1985'te RIA (Diasorin) yöntemi, ELISA yöntemi, Kemiluminesans yöntemi, Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS) gibi yöntemler tarihsel süreçte kullanılmıştır. Bu yöntemler arasında High Performance Liquid Chromotography (HPLC) ve Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS) yöntemleri 25(OH) vitamin D seviyelerinin ölçümünde güvenilirlerdir (32).

### 2.1.4 D vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği Orta Doğu ve Avrupa da yaygın olarak görülmektedir. Orta Doğu ülkelerinde nüfusun %80 ninde , Batı, Güney, Doğu Avrupa da %30-60 civarında, Kuzey Avrupa da %20 civarında görülmektedir.

Avrupalıların %10 undan fazlasında şiddetli eksiklik görülmektedir (33)(34)(35).

D vitamini eksikliği ülkemizde de yaygın bir şekilde görülmektedir (36)(37). D vitaminin vücudumuz için yeterli seviyenin ne kadar olduğu tartışmalı bir konudur. Amerika Tıp Enstitüsü (IOM) 25(OH) D nin 20 ng/ml lik seviyesini yeterli görmektedir. IOM raporu kemik metabolizmasına etkilerine ( kemik mineral yoğunluğu, osteomalazi/raşitizm) odaklandıkları için 20ng/ml üzeri konsantrasyonları yararlı etkilerine dair veri sunmamaktadır. Aksine Amerika Endokrin Derneği D vitaminin kemik metabolizması dışı etkilerinde göz önüne alarak 30 ng/ml seviyelerine ulaşılması gerektiğini belirtmektedir (22)(38).

Kılavuzların çoğu kemik sağlığı için 25(OH) D düzeyinin 20-50 ng/ml arasında olması gerektiğini belirtmektedir.[19](19) Kemik dışı etkiler için en uygun 25(OH) D seviyesi belirlenememekle beraber 30-50 ng/ml seviyesinde olması önerilmektedir (39)(40).

Kılavuzların çoğu 25(OH) vitamin D nin en uygun düzeyi hakkında görüş birliğinde değildir ama genel kabul 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzeri yeterli, 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arası yetersizlik, 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altı eksiklik olarak tanımlanmaktadır.[30](30) Fazla miktarda kalsiyum tüketenlerde 25(OH) D seviyesi >100ng/ml üzerinde olması toksisite riskini arttırmakla beraber >150 ng/ml üzerinde D vitamini intoksikasyonundan söz edilebilir (41).

TEMED Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu;

Kemik dışı etkileri için yeterli: 30-50 ng/ml(75-125 nmol/l) arasındaki düzey

Kemik sağlığı için yeterli: 20 ng/ml (50 nmol/l) üzerindeki düzey

Vitamin D yetersizliği:10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzey olarak tanımlamaktadır (42).

Düşük serum 25(OH) D seviyeleri için risk faktörleri;

Yetersiz güneşe maruz kalma;

- Kapalı ortam
- Hava kirliliği
- Aşırı güneşten kaçınma
- Camdan maruz kalma

Düşük ortam UV radyasyon seviyesi;

- Yüksek enlem konumu
- Kış sezonu
- En yüksek UV radyasyon süreleri dışında (10:00-15:00 arası)

Fizyolojik faktörler;

- Koyu cilt pigmentasyonu
- Malabsorbsiyon sendromları
- Obezite
- Karaciğer/böbrek yetmezliği
- Emzirme
- Gebelik
- Yaşlanma

Düşük D vitamini alımı;

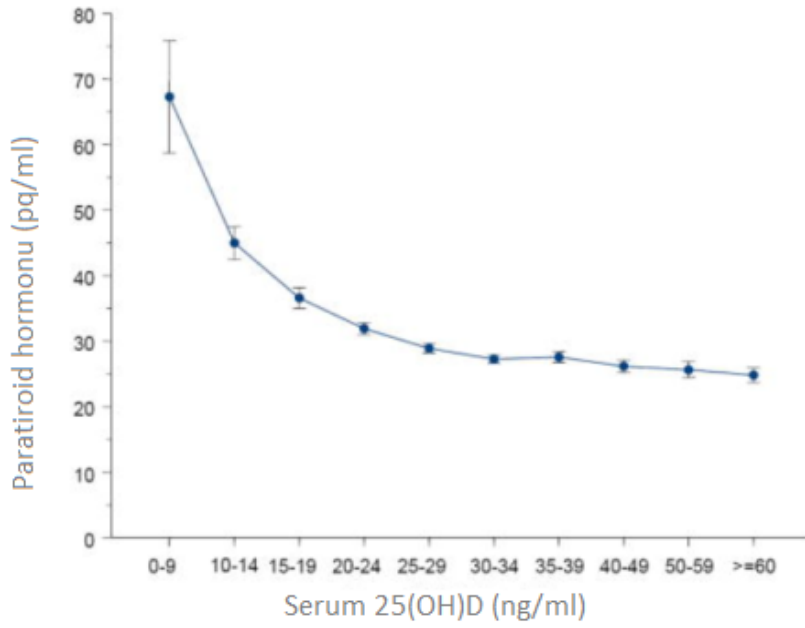
- Laktoz intoleransı
- Sosyo-ekonomik durum
- Düşük D vitamini diyeti

İlaçlar;

- Rifampin
- Antiretroviral tedavi
- Glukokortikoidler (35)

### 2.1.5 D vitamini eksikliğinin klinik bulguları

D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosforun emiliminde azalma ve bağırsak kalsiyumun etkinliğinde etkileyerek PTH d¼zeylerini sekonder mekanizma ile arttırır (43).Chapuy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTH ve 25(OH)D seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş.25(OH)D d¼zeyleri 30-40 ng/ml arasında PTH d¼zeylerinin plato yaptığı g¼zlemlenmiřtir.



şekil 2.3 Vitamin D ve PTH ilişkisi

Sekonder hiperparatiroidizm , kalsiyumun kemikten kana geçişini sağlarken b¼breklerden fosfor atılımına neden olur. Kalsiyum d¼zeyini normal aralıktta tutmaya çalışır. PTH nedeniyle osteoklastik aktivite artar. Kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalmaya ve kemikte lokal alanlarda zayıflığa neden olarak osteopeni ve osteoporozaya yol açar. Sekonder hiperparatiroidizm ile b¼brekten fosfor atılımı sonucu normal veya d¼ř¼k fosfor d¼zeyine neden olur

(44)(45)(46). Kalsiyum ve fosfor yetersizliği sonucu iskelette mineralizasyon kusuru oluşur (47).

Çocuklarda kemiklerinde az mineral bulunduğu için bu kusur iskelet deformitelerine raşitizme neden olur (48)(49). Yetişkinlerde ise kemiklerde yeterli miktarda mineral bulunmakta ve epifiz plakları artık kapanmış durumdadır. Bu nedenle yetişkinlerde mineralizasyon kusuru sonucu osteomalazi olur. Osteomalazide kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma olması kemik ve kaslarda ağrılara neden olur (9). Kas güçsüzlüğüne neden olduğu için çocuklar ayakta durmada ve yürümede zorluk çekerler. 65 yaş üzeri yetişkinlerde sallanma ve düşme miktarını da arttır. Bu sebeple kırık riskide artmış olur (21)(50)(9).

### **2.1.6 D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi**

D vitamini takviyesi için D2 vitamini veya D3 vitamini kullanılabilir. Bir metanalizde serum 25(OH) D seviyelerini yükseltmede D3 vitaminin , D2 vitamininden daha etkili olduğunu göstermiştir. Farklı prospektif çalışmalarda ise D2 ve D3 vitaminlerinin 25(OH) D konsantrasyonlarını yükseltmede aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Tedaviyi standartize edilmesi ve etkin tedavi açısından vitamin D3 tercih edilmektedir (51)(52).

Günlük ihtiyacın karşılanabilmesi için gıda ve güneşe maruziyet çoğunlukla yetmemektedir. Bu yüzden D vitamini takviyesi gerekmektedir. Eksiklik açısından riskli bireylerde uygun takviye yapılmalıdır (42).

Vitamin D eksikliğini önlemek amacıyla Tıp entitüsü ( IOM) günlük önerdiği D vitamini desteği 19-70 yaş arası için 600 IU, 70 yaş üzeri için 800 IU dir (53)(54). Gebelik döneminde D vitaminin ülkemizde 12. Haftadan itibaren 1200 ünite takviyesi önerilmektedir (55).

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu önerisi günlük D vitamini ihtiyacı 19-70 yaş arası için 600 IU/gün , 25(OH) vitamin D seviyesini 30 ng/ml üzerinde tutabilmek için 1500-2000 IU/gündür.

70 yaş üzerinde ise 800 IU/gün , 65 yaş üzeri düşme riskinden dolayı 800 IU/gün önerilmektedir (Tablo 2.1) (42).

Günlük önerilen vitamin D dozları			
Yaş grupları	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (tolerabl üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
<b>Gebelik</b>			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
<b>Laktasyon*</b>			
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

\*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)

**Tablo 2.1** Günlük önerilen D vitamini dozları

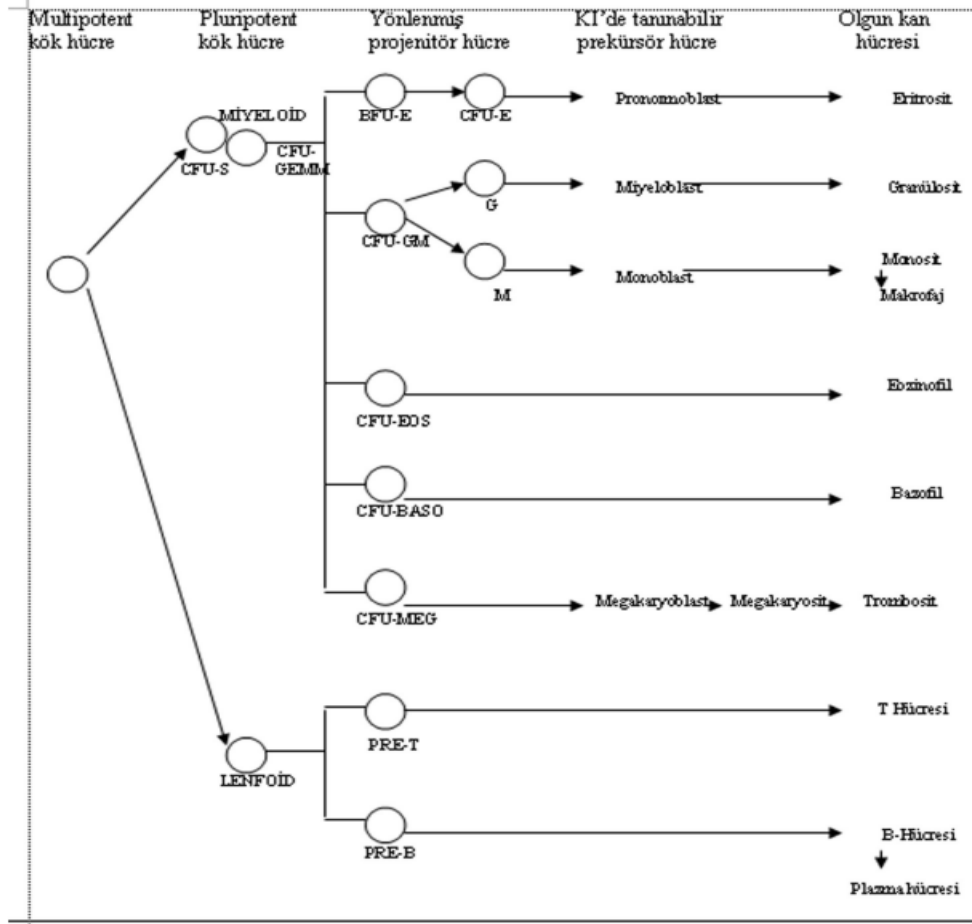
Kronik karaciğer hastalarında tedavide karaciğerde 25 hidroksilasyon gerektirmeyen 25 (OH) D (kalsidiol) kullanılmalıdır. Kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 30 altı olanlarda 1,25 (OH) D (kalsitriol) kullanılmalıdır. Glomeruler filtrasyon oranı (eGFR) 30 üzeri olanlarda normal böbrek fonksiyonu olanlar gibi vitamin D takviyesi yapılabilir (56).

Vitamin D eksikliği / yetersizliğinde yani 25 (OH) D vitamin seviyesi 20 ng/ml altındaki yetişkinlerde vitamin D yüklemesi önerilmektedir. Vitamin D seviyesi 20 ng/ml üzeri hedeflenerek vitamin D3 (kolekalsiferol) 50.000 IU/hafta ya da günde 6000 IU, 6-8 hafta süre ile verilmelidir. Haftalık verilen doz 50.000 IU yi aşmamalıdır (57)(38).

Malabsorpsiyon sendromlarında , obezlerde, antiepileptik ilaç (vitamin D metabolizmasını hızlandırır) kullananlarda 2-3 kat fazla doz önerilmektedir. ( 8 hafta 100000IU/hafta , idame 3000-6000 IU/gün ) (42).

## 2.2 Hemogram Parametreleri

Dolaşımdaki kan hücrelerinin hepsi kemik iliğindeki kök hücrelerden üretilir. Kan hücrelerinin üretimine hematopoezis denir. Hematopoezis fetusta 0-2 ay arası yolk sac, 2-7 ay arası (karaciğer, dalak), 5-9 ay arası (kemik iliğinde) olmaktadır. Çocuklarda (hemen hemen tüm kemiklerde) ve yetişkinlerde (vertebra, sternum, sakrum-pelvis, femur ) kemik iliğinde olmaktadır. Kemik iliğinde hematopetik alan dışında yağ dokusu olmak üzere farklı non-hematopoetik alanlar bulunmaktadır. Hematopetik stres durumlarında kemik iliğindeki yağlı ilik alanı , dalak ve karaciğerde kan hücreleri üretimi ekstrameduller hematopoezis gerçekleşir. Pluripotent kök hücreden köken alan kan hücreleri miyeloid progenitör hücre ve lenfoid kök hücreye farklılaşır. Miyeloid kök hücreden eritrosit, megakaryosit ve granülositler oluşur. Lenfoid kök hücreden lenfositler oluşur (58).

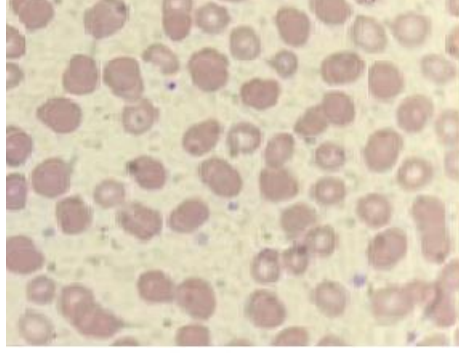


Şekil 2.4 Hematopoetik kök hücre farklılaşması [58](58)

### 2.2.1 Eritrosit

Kan hücrelerinin içinde sayıca en fazla olanıdır. Bu hücreler akciğerlerden dokulara oksijen taşınmasında görevlidirler. 1 mm<sup>3</sup> kanda erkekte ortalama 5.4 milyon, kadında 4.8 milyondur. Büyüklükleri 8-10 mikron aralığındadır. Bikonkav disk şeklinde olup, kolayca şekil değiştirebilme özelliğindedir.(Şekil 2.5) Bu özellikleri sayesinde en dar çaplı kılcal damarlardan dahi kolayca geçebilirler. Yaşam sürelerinin bitimine yakın esneklik özelliklerini kaybederler. Kılcal damarlardan geçerken eritrositler yırtılır ve hemoglobin serbest kalması ile makrofajlar tarafından fagosite edilir. Dolaşımda bulunan eritrositlerin ortalama ömrü 120 gündür ve çekirdek taşımazlar. Dokulardaki hipoksi ile eritrosit yapımı uyarılır. Hipoksi ile

böbreklerden eritropoetin salgılanır ve eritropoetin kemik iliğinde eritrosit yapımını uyarır (59).



**Şekil 2.5** Eritrosit

### **2.2.2 Hemoglobin**

Hemoglobin yapısında +2 değerlikli Fe atomu bulundurmaktadır. Arteryel kandaki kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobin akciğerlerden dokulara oksijeni, dokulardan da venöz kan ile karbondioksiti taşımaktadır. Normal yetişkin hemoglobini Hb A ( hemoglobin A) nın her bir molekülü her biri hem grubu içeren dört polipeptit zincirden (  $\alpha_2\beta_2$  ) oluşmaktadır. Yetişkinlerde normalde az miktarda da Hb F ve Hb A2 bulunmaktadır. Erkeklerde normal değeri  $16\pm 2$  g/dl, kadınlarda  $14\pm 2$  g/dl değerindedir.(112)(113)

### **2.2.3 Hematokrit**

Mikrohematokrit tüpündeki anikoagulanlı kan santfirüj edilince eritrositler dibe çöker. Eritrositlerin kapladığı hacmin toplam hacime oranına hematokrit denir. Normal şartlarda hemoglobin ve eritrosit sayısı ile hematokrit değerleri belli oranda bulunur. Bu nedenle ölçümü önemlidir. Hematokrit normal değerleri ; yaş, cinsiyet, yaşanan yerin konumuna göre değişir. Deniz seviyesinden yüksek bölgelerde yaşayan kişilerde hematokrit değerleri daha yüksek bulunur. Hematokrit normal değeri erkeklerde  $\% 47\pm 7$ , kadınlarda  $\% 42\pm 5$  civarındadır (112)(113).

### **2.2.4 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)**

Eritrosit boyutlarının arasındaki farkı göstermektedir. Anizositozun bir göstergesi anemilerin ayırımında kullanılan bir tetkiktir. Demir eksliğinde RDW artarken talasemide normaldir (112)(113).

### **2.2.5 Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)**

Dolaşımdaki eritrositlerin hacimlerinin ortalamasının fentolitre cinsinden ifade edilmesidir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl civarındadır. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik ve 100 fl üzerindeki eritrositler makrositik kabul edilmektedir. Anemilerin ayırıcı tanısında önemli bir yere sahiptir. Anemi ve MCV düşüklüğünde demir eksikliği, talasemi, kronik hastalık anemisi akla gelir. Anemi ve MCV yüksekliğinde ise megaloblastik anemiler,miyeloblastik sendromlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (112)(113).

### **2.2.6 Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH)**

Bir eritrosite düşen ortalama hemoglobin miktarıdır.  $30\pm 3$  pikogram arasında normaldir. Anemi ayırıcı tanısında MCV ile paralellik gösterir. Mikrositer anemilerde eritrositlerin hacmi küçük olduğu için içerdikleri hemoglobinde az olmaktadır. Bu yüzden MCH de düşüktür (112)(113).

### **2.2.7 Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)**

Eritrositteki hemoglobin konsantrasyonunu gösterir.  $33\pm 2$  arasında normaldir. Düşüklüğü hipokromiyi gösterir.  $36$  yı geçmesi mümkün değildir. Anemi sınıflamasından ziyade cihazlarda kontrol parametresi olarak kullanılır (112)(113).

### **2.2.8 Lökosit**

Vücudumuzu patojenlere karşı korur, hasarlı hücreleri ve toksik artıkları temizlemektedir. Erişkinlerde sayıları 1 mm<sup>3</sup> kanda 4-11 bin arasında bulunmaktadır. Fonksiyonel farklılıklar içeren çeşitli tipleri mevcuttur. Hücre yapıları açısından sitoplazmasında granül içerenler (Granülositler) ve sitoplazmasında granül içermeyenler (Agranülositler) olarak iki grupta incelenirler. Granülositler; nötrofil, eozinofil ve bazofillerdir. Agranüloistler; monositler, lenfositler ( T hücreleri, B hücreleri, NK hücreleri ) ve plazma hücreleridir. Granüloist ve monositler kemik iliğinde üretilirken, lenfosit ve plazma hücreleri kemik iliği ve çeşitli lenfoid dokularda üretilmektedir (112)(113).

### **2.2.9 Nötrofil**

Lökositlerin yaklaşık %50-70 i nötrofildir. Hasarlı dokuya ilk ulaşan, çok hareketli lökosit türüdür. Çok loblu ve çekirdelikli oluşları (polimorfonükleer) ayırt edici özelliklerindedir. Lizozom enzimleri ve bakterisidal enzimler içermektedir ve fagositozda rol oynar. Dolaşımdaki nötrofillerin ömürleri yaklaşık 10 saat kadardır. Dolaşımda yeterli miktarda nötrofil olabilmesi için her gün yaklaşık 100 milyon nötrofil yapımı olmaktadır (112)(113).

### **2.2.10 Eozinofil**

Lökositlerin %2-4 ünü oluşturur .Nötrofil benzeri ameboid hareket ederek fagositoz yaparlar. Parazitlere karşı vücudun savunmasında yer alır. Parazitik hastalıklarda, otoimmün hastalıklarda ve alerjik rahatsızlıklarda sayıları artar. Heparin ve histamini inaktifleyerek alerjik cevabı azaltmaktadırlar (112)(113).

### **2.2.11 Bazofil**

Lökositlerin içinde oranı en az olan tiptir. Yaklaşık %1 den azdır. Çapları 8-10 mikron civarındadır. Granüllerinde heparin ve histamin bulunmaktadır. Bradikinin, serotonin, histamin, heparin salgırlar. Dokularda mast hücrelerine dönüşürler. Immunglobulin E (IgE) bağlanma bölgeleri bulunur(112)(113).

### **2.2.12 Monosit**

Lökositlerin %2-10 unu oluşturmaktadır.15 mikron çapı ile eritrositin boyutunun iki- üç katı büyüklüğündedir. Monositler dolaşımında 25-72 saat kadar kalırlar.Sonrasında ise dokulara geçerek doku makrofajına dönüşmektedir.Kan dolaşımı dışındaki monositlere serbest makrofaj denilir (112)(113).

### **2.2.13 Lenfosit**

Lökositlerin %20-30 unu oluşturmaktadır. Yuvarlak, tek parçalı çekirdekleri bulunmaktadır. Lenfositlerin çoğu lenf düğümlerinde, dalak, bademcik, timus, gastrointestinal lenfoid dokularda bulunmaktadır.Bazı lenfosit türleri kan ve dokularda dolaşarak yıllarca yaşayabilmektedir. Vücudumuzun bakterilere, virüslere, mantarlara ,tümörlere, yabancı dokulara, karşı direncinin artmasında katkı sağlarlar. T ve B hücreleri olarak iki farklı tipi bulunmaktadır. B lenfositleri antijenlere karşı antikor ve immuglobulinler ürettikleri için oluşturduğu bağışıklığa humoral bağışıklık denir. T lenfositleri, B lenfositlerin antikor üretimini düzenlenmesi ve antijenlerle doğrudan savaşılabilmelerinden dolayı oluşturdukları bağışıklığa hücresel bağışıklık denir (112)(113).

### **2.2.14 Trombositler**

Trombositler küçük ve diskoid yapıda çapı 2-4 Pm, hacmi 5-8 fl civarındadır. Kanda 150-300 bin m<sup>3</sup> civarında bulunmaktadır. Yarı ömürleri 10

gündür. Kemik iliğinin en büyük hücrelerinden megakaryositlerin kana geçerken parçalanıp, sitoplazmasının bölünmesi ile üretilirler ve bu yüzden çekirdekleri yoktur. Trombositlerin esas görevi sahip oldukları farklı yüzey glikoproteinleri ve depo granülleri ile hemostazı sağlamaktır (60)(61).

### **2.2.15 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)**

MPV dolaşımdaki trombositlerin hacimlerinin ortalamasının femtolitre(fl) cinsinden tanımlanmasıdır. Trombosit aktivasyonunun göstergesidir. Trombosit hacmi ve sayısı ters ilişkilidir. Trombosit sayısı düştüğünde daha büyük hacimli trombositlerin üretimi için uyarıcı olur. MPV yani trombosit hacmi arttıkça trombositin etkinliği artar ve tromboksan A2 yi fazla ürettirerek tromboza yatkınlığı artırır (62)(63)(64).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Çalışmanın Tipi**

Çalışmamız retrospektif, kesitsel, tek merkezli bir araştırmadır.

#### **3.2 Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 20.04.2022 tarihinde değerlendirilerek 80-2022 sayılı karar ile onaylanmıştır.

#### **3.3 Çalışmanın özellikleri ve örnekleme**

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesine 09.04.2019-09.04.2022 tarihleri arasında poliklinik başvurusu bulunan hastalar incelenmiştir. Retrospektif olarak incelenen hastaların 25(OH) D vitamini değerleri, hemogram parametleri, karaciğer fonksiyon testlerinden (KCFT) aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), böbrek fonksiyon testlerinden üre, kreatinin , GFR değerleri, demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet verileri alınmıştır. 25 (OH) D vitaminin diğer parametrelerden etkilenmemesi için kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Bilinmeyen kronik hastalık riskini de azaltmak amacıyla 18-40 yaş arası bireyler çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınmama kriterleri aşağıdaki Tablo 3.1 de belirtilmiştir.

**Tablo 3.1** Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Kronik hastalığı olan hastalar
- Sürekli ilaç kullanımını olması
- Malignitesi olması
- 18 yaşından küçük 40 yaşından büyük olması
- Gebelik durumunun olması

### **3.4 Çalışma düzeneği ve çalışma grupları**

Kriterlerimize uygun 1013 hasta tespit edildi. Hastalar 25(OH)D vitamini seviyelerine göre gruplandı. D vitamini eksikliği olarak kabul edilen 20ng/ml altındaki değerler 1. Grup, D vitamini yetersizliği olarak kabul edilen 20-30 ng/ml arasında olan değerler 2. Grup, 30 ng/ml üstündeki değerler 3. Grup olarak belirlendi. İlk grupta 800 kişi, ikinci grupta 169 kişi, üçüncü grupta ise 44 kişi yer aldı. 25 (OH)D vitamini değerine göre olan gruplarımız ile hemogram parametlerinden; WBC, HBG, HCT, RBC, MCH, MCHC, RDW, NLO, TLO, NEU#, LYM#, EO#, MON#, BASO#, PLT, MPV, PDW, PCT değerleri, karaciğer fonksiyon testlerinden; AST, ALT değerleri, böbrek fonksiyon testlerinden; üre, kreatinin, GFR, demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet verileri arasındaki ilişki incelendi.

### **3.5 Verilerin Ölçüm Metodları**

#### **3.5.1 D vitamini ölçüm yöntemi**

Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi laboratuvarında 25(OH)D vitamini seviyesi elektrokemiluminisans (ECLIA) yöntemi ile Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü.

### **3.5.2 Hemogram parametlerinin ölçümü**

Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi laboratuvarında hemogram parametleri Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü.

### **3.5.3 Karaciğer ve böbrek fonkiyon tetslerinin ölçümü**

Haseki Eğitim ve Araştırma hastanesi laboratuvarında karaciğer ve böbrek fonksiyon tetsleri Mindray CAL 8000 cihazında ölçüldü.

## **3.6 İstatistiksel Analiz**

Verilerim İstatistiksel analizi için SPSS 15.0 for Windows programından yararlanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağlanmadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U Testi ile ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Kesim değeri incelemesi ROC Curve Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi poliklinik başvurusu bulunan hastalardan kriterlerimizi karşılayan 1013 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmamıza alınan kişilerin %74,1 i kadın, %25,9 u erkekti.Yaş ortalaması ise  $28,71\pm 6,78$  idi.(Tablo 4.1)

**Tablo 4.1** Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

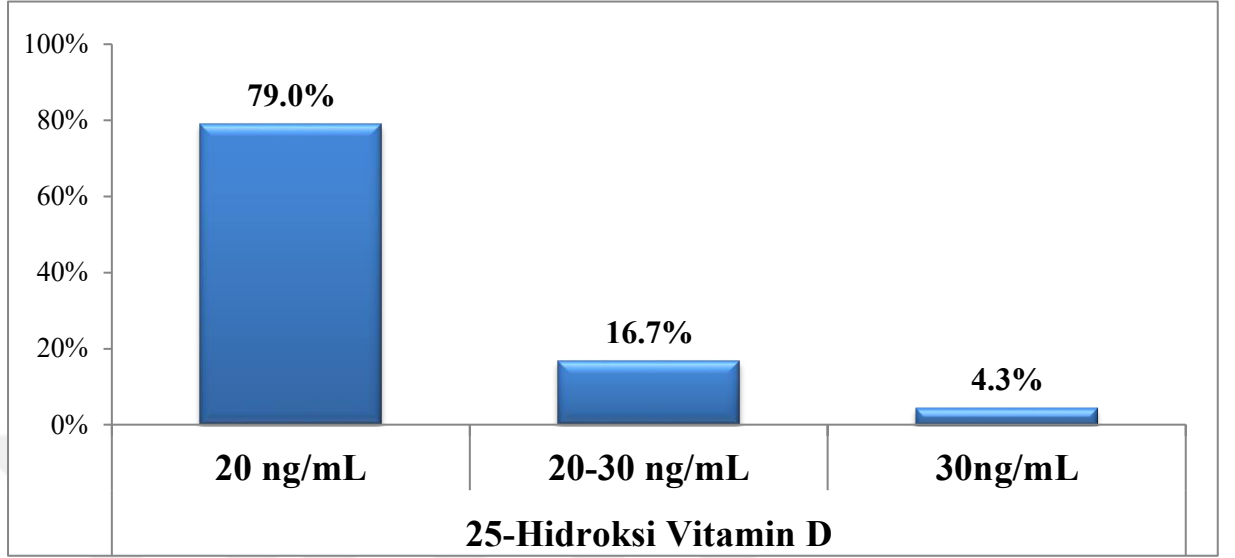
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	262 (%25,9)
	<b>Kadın</b>	751 (%74,1)
<b>Yaş Ort.±SD (Min-Maks)</b>		$28,71\pm 6,78$ (18-40)

Çalışmamızda ortalama D vitamini seviyesi  $14,76\pm 9,18$  idi. D vitamini düzey gruplarına göre 20ng/ml altı düzeye sahip 800 (%79) kişi, 20-30 ng/ml arası düzeye sahip 169 (%16,7) kişi, 30ng/ml üzeri düzeye sahip 44 (%4,3) kişi bulunmaktadır.(Tablo 4.2 ve Şekil 4.1)

**Tablo 4.2** D vitamini ortalaması ve D vitamini gruplarına göre kişi dağılımı

<b>25-Hidroksi vitamin D Ort.±SD (Min-Maks)</b>		$14,76\pm 9,18$ (3-99)
<b>25-Hidroksi Vitamin D</b>	<b>20 ng/mL</b>	800 (%79,0)
	<b>20-30 ng/mL</b>	169 (%16,7)
<b>n (%)</b>	<b>30ng/mL</b>	44 (%4,3)

**Şekil 4.1** D vitamini gruplarına göre kişi dağılım yüzdesi



Çalışmaya katılan kişilerin cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı;

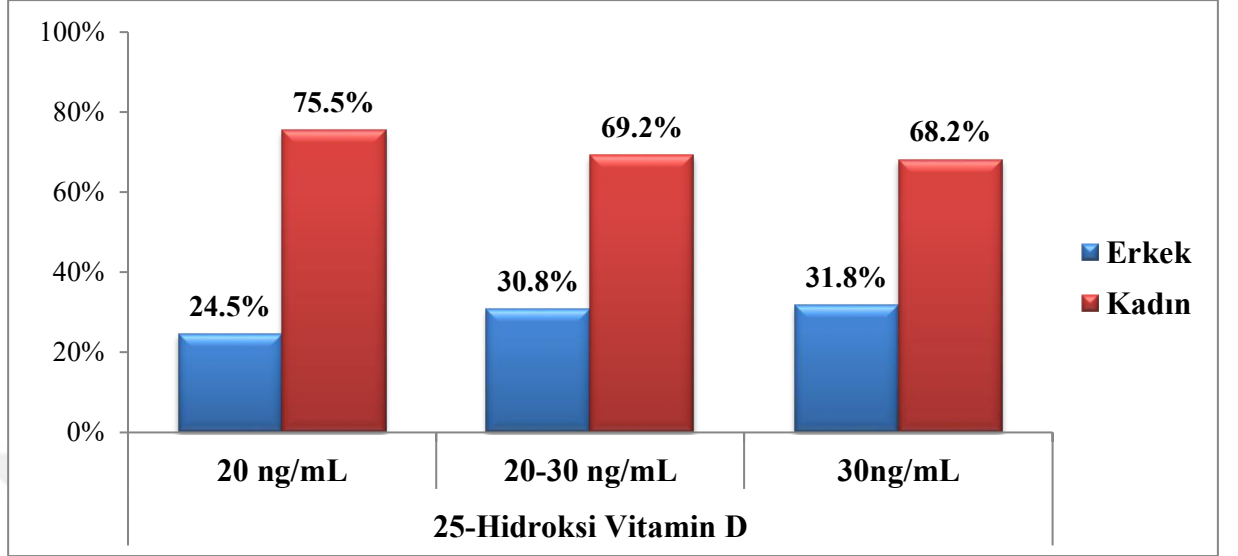
- 1.grubun %24,5 i(196 kişi) erkek , 75,5 i (604 kişi) kadın
- 2.grubun %30,8 i(52 kişi) erkek, %69,2 si (117 kişi) kadın
- 3.grubun %31.8 i(14) erkek, %68,2 si(30 kişi) kadın kişilerden oluşmaktadır.

D vitamini düzey gruplarında cinsiyet oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,156$ ). (tablo 4.3 ve şekil 4.2)

**Tablo 4.3** D vitamini düzey gruplarında cinsiyet oranları

		Cinsiyet		
		Erkek	Kadın	p
<b>25-Hidroksi Vitamin D</b> n (%)	20 ng/mL	196 (24,5)	604 (75,5)	0,156
	20-30 ng/mL	52 (30,8)	117 (69,2)	
	30 ng/mL	14 (31,8)	30 (68,2)	

Şekil 4.2 D vitamini düzey gruplarına göre cinsiyet dağılım analizi

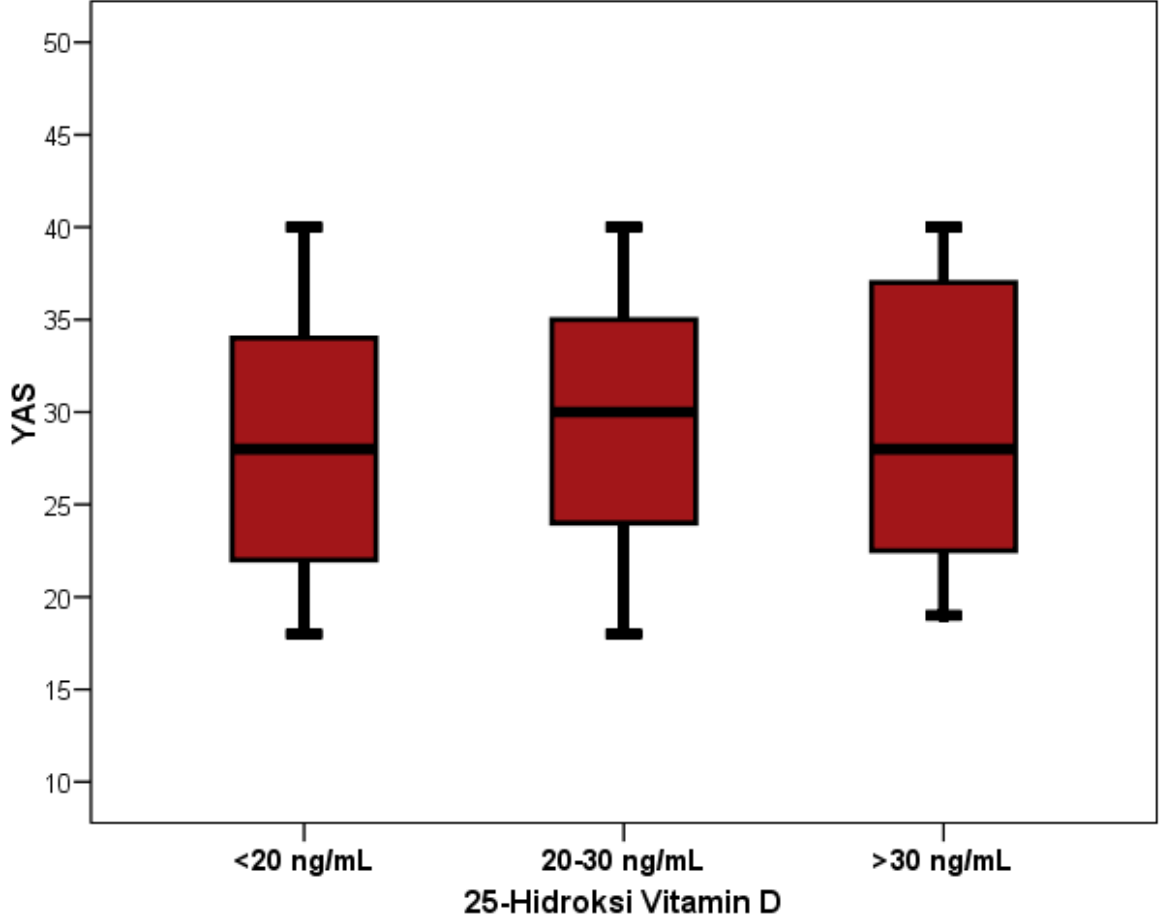


Çalışmamıza katılan kişilerin gruplara göre yaş ortalamaları; 1.grubun  $28,49 \pm 6,79$ , 2.grubun  $29,51 \pm 6,66$ , 3.grubun  $29,75 \pm 6,94$  idi. D vitamini düzey gruplarında yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,121$ ). (Tablo 4.4 ve şekil 4.3)

Tablo 4.4 D vitamini düzey gruplarında yaş ortalamaları

		Yaş			p
		Ort. $\pm$ SD	Min-Maks	Median	
<b>25-Hidroksi Vitamin D</b>	20 ng/mL	$28,49 \pm 6,79$	18-40	28	0,121
	20-30 ng/mL	$29,51 \pm 6,66$	18-40	30	
	30 ng/mL	$29,75 \pm 6,94$	19-40	28	

Şekil 4.3 D vitamini düzeyi gruplarına göre yaş analizi grafiği



Çalışmamızda 25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerini inceledik.

25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile; yaş, kreatinin, üre, ALT, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, MON# arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı.

25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile; eGFR, PLT, RDW, NLO,TLO, PCT arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı.

25-Hidroksi vitamin D düzeyi ile; AST,WBC, MCV, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MPV, PDW arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.5** 25-Hidroksi vitamin D ile kan parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	<b>25-Hidroksi vitamin D</b>	
	r	p
<b>Yaş</b>	0,097	<b>0,002</b>
<b>Kreatinin</b>	0,222	<b>&lt;0,001</b>
<b>Üre</b>	0,112	<b>&lt;0,001</b>
<b>eGFR</b>	-0,179	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST</b>	0,022	0,485
<b>ALT</b>	0,083	<b>0,009</b>
<b>WBC</b>	-0,027	0,387
<b>RBC</b>	0,142	<b>&lt;0,001</b>
<b>HGB</b>	0,200	<b>&lt;0,001</b>
<b>HCT</b>	0,184	<b>&lt;0,001</b>
<b>PLT</b>	-0,092	<b>0,004</b>
<b>MCV</b>	0,049	0,122
<b>MCH</b>	0,097	<b>0,002</b>
<b>MCHC</b>	0,173	<b>&lt;0,001</b>
<b>RDW</b>	-0,108	<b>0,001</b>
<b>NEU#</b>	-0,057	0,069
<b>LYM#</b>	0,030	0,345
<b>NLO (Nötrofil /Lenfosit Oranı)</b>	-0,072	<b>0,021</b>
<b>TLO(Trombosit/Lenfosit Oranı)</b>	-0,100	<b>0,001</b>
<b>EO#</b>	-0,012	0,711
<b>MON#</b>	0,075	<b>0,017</b>
<b>BASO#</b>	0,003	0,915
<b>MPV</b>	0,022	0,482
<b>PCT</b>	-0,094	<b>0,003</b>
<b>PDW</b>	-0,055	0,082

Çalışmamızda kan parametrelerinin ortalama ve minimum ve maksimum değerleri tablo 4.6 da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6** Hastaların biyokimya ve tam kan parametre verileri

	Ort.±SD	Min-Maks
<b>Kreatinin</b>	0,67±0,14	0,31-1,45
<b>Üre</b>	23,14±6,45	8,3-52
<b>eGFR</b>	121,06±11,50	65-161
<b>AST</b>	19,17±12,36	9-283
<b>ALT</b>	18,97±24,67	4-493
<b>WBC</b>	7,30±1,90	2,71-15,14
<b>RBC</b>	4,66±0,48	3,06-6,63
<b>HGB</b>	13,22±1,74	7-18,5
<b>HCT</b>	39,47±4,48	23,5-53,9
<b>PLT</b>	260,43±59,68	22-489
<b>MCV</b>	84,88±6,51	57,2-101,8
<b>MCH</b>	28,40±2,70	16,7-34
<b>MCHC</b>	33,42±1,22	26,9-36,8
<b>RDW</b>	13,50±1,61	11,2-34,9
<b>NEU#</b>	4,23±1,54	0,59-11,37
<b>LYM#</b>	2,36±0,69	0,51-5,41
<b>NLO (Nötrofil /Lenfosit Oranı)</b>	1,93±0,95	0,32-8,32
<b>TLO(Trombosit/Lenfosit Oranı)</b>	118,24±41,57	28,57-558,82
<b>EO#</b>	0,18±0,16	0-2,01
<b>MON#</b>	0,50±0,17	0,13-1,71
<b>BASO#</b>	0,03±0,02	0-0,15
<b>MPV</b>	10,24±1,01	7,7-14,9
<b>PCT</b>	0,26±0,06	0,02-0,46
<b>PDW</b>	14,70±2,05	8-19,4

D vitamini düzey grupları arasında biyokimya değerlendirmelerinde kreatinin ve eGFR ortalamalarında ve tam kan sayımında NLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(p=0,014 p=0,003 p=0,024). (Tablo 4.7) (Şekil 4.4)

D vitamini düzey grupları arasında AST, ALT, üre, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.7)

D vitamini grupları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmasada HB, HCT ortalama değerleri ile doğru orantı, WBC, NEU#, TLO ortalama değerleri ile ters orantı vardı.

**Tablo 4.7 D vitamini düzeyi gruplarında biyokimya ve tam kan ortalamaları**

	<b>25-Hidroksi Vitamin D</b>			p
	<b>&lt;20 ng/mL</b>	<b>20-30 ng/mL</b>	<b>&gt;30 ng/mL</b>	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	
<b>Kreatinin</b>	0,67±0,14 0,31-1,42 (0,64)	0,68±0,12 0,4-1,01 (0,66)	0,73±0,18 0,52-1,45 (0,695)	<b>0,014</b>
<b>Üre</b>	23,14±6,50 9-52 (22)	22,80±6,15 8,3-49,8 (22)	24,54±6,50 15-41 (23,5)	0,364
<b>eGFR</b>	121,49±11,62 65-160 (123)	120,36±9,72 83-161 (120)	115,86±14,24 68-144 (119)	<b>0,003</b>
<b>AST</b>	19,12±9,64 9-182 (17)	19,59±21,62 10-283 (17)	18,27±5,35 9-33 (18)	0,260
<b>ALT</b>	18,68±21,02 4-373 (14)	20,59±39,25 6-493 (13,5)	17,89±9,69 6-43 (15)	0,760
<b>WBC</b>	7,32±1,88 2,71-15,14 (7,04)	7,27±1,94 3,38-14,41 (6,88)	7,11±2,01 4,03-14,03 (6,625)	0,548
<b>RBC</b>	4,65±0,47 3,06-6,63 (4,59)	4,65±0,50 3,52-5,81 (4,57)	4,79±0,55 3,89-5,77 (4,705)	0,299
<b>HGB</b>	13,14±1,77 7-18,5 (13,1)	13,44±1,55 10,3-17 (13,2)	13,70±1,67 10,9-16,9 (13,15)	0,099
<b>HCT</b>	39,30±4,53 23,5-53,9 (39)	39,96±4,20 31,3-50,6 (39,6)	40,71±4,46 34,8-50,3 (39,05)	0,139
<b>PLT</b>	261,06±60,23 22-489 (256)	256,99±57,38 67-455 (256)	262,14±59,19 141-453 (256)	0,819
<b>MCV</b>	84,61±6,80 57,2-101,8 (85,85)	86,04±4,83 70,5-98,9 (86,1)	85,28±6,27 64,4-97,2 (85,3)	0,307
<b>MCH</b>	28,28±2,83 16,7-34 (29)	28,93±1,94 22,5-32,9 (29,1)	28,69±2,50 21,6-33,5 (28,75)	0,143
<b>MCHC</b>	33,37±1,25 26,9-36,8 (33,5)	33,62±1,06 30,7-36,5 (33,6)	33,61±1,14 30,9-36 (33,6)	0,112
<b>RDW</b>	13,54±1,68 11,2-34,9 (13,1)	13,37±1,37 11,4-24,8 (13)	13,17±0,78 11,9-15,3 (13)	0,561
<b>NEU#</b>	4,26±1,53 0,59-11,37 (3,94)	4,22±1,66 1,78-11,26 (3,94)	3,87±1,31 1,85-7,53 (3,695)	0,236
<b>LYM#</b>	2,35±0,68 0,51-5,41 (2,25)	2,32±0,62 0,96-4,47 (2,29)	2,57±0,90 1,22-5,04 (2,375)	0,418
<b>NLO</b>	1,95±0,95 0,32-8,32 (1,73)	1,95±0,98 0,67-6,70 (1,75)	1,63±0,70 0,80-4,26 (1,56)	<b>0,024</b>
<b>TLO</b>	118,71±42,12 28,6-558,8 (113,20)	117,47±38,80 52,3-313,6 (109,6)	112,67±42,09 44,44-220,45 (109,45)	0,550
<b>EO#</b>	0,18±0,16 0-1,59 (0,14)	0,18±0,19 0-2,01 (0,13)	0,15±0,11 0-0,54 (0,115)	0,761
<b>MON#</b>	0,50±0,17 0,16-1,71 (0,48)	0,51±0,15 0,13-1,08 (0,49)	0,49±0,15 0,25-0,97 (0,46)	0,306
<b>BASO#</b>	0,03±0,02 0-0,15 (0,03)	0,03±0,02 0,01-0,14 (0,03)	0,03±0,02 0-0,08 (0,03)	0,926
<b>MPV</b>	10,22±1,01 7,7-14,9 (10,15)	10,37±1,02 7,7-14,3 (10,3)	10,09±1,00 8,3-14,3 (10)	0,131
<b>PCT</b>	0,26±0,06 0,02-0,46 (0,26)	0,26±0,06 0,07-0,46 (0,26)	0,26±0,06 0,16-0,44 (0,255)	0,930
<b>PDW</b>	14,71±2,05 8-19,4 (15,7)	14,63±2,06 9,7-17,5 (15,8)	14,71±1,98 10,4-16,6 (15,8)	0,930

D vitamini düzeyi <20 ng/ml olanların kreatinin ortalaması D vitamin düzeyi >30 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, eGFR ortalaması anlamlı yüksekti (p=0,014 p=0,007).

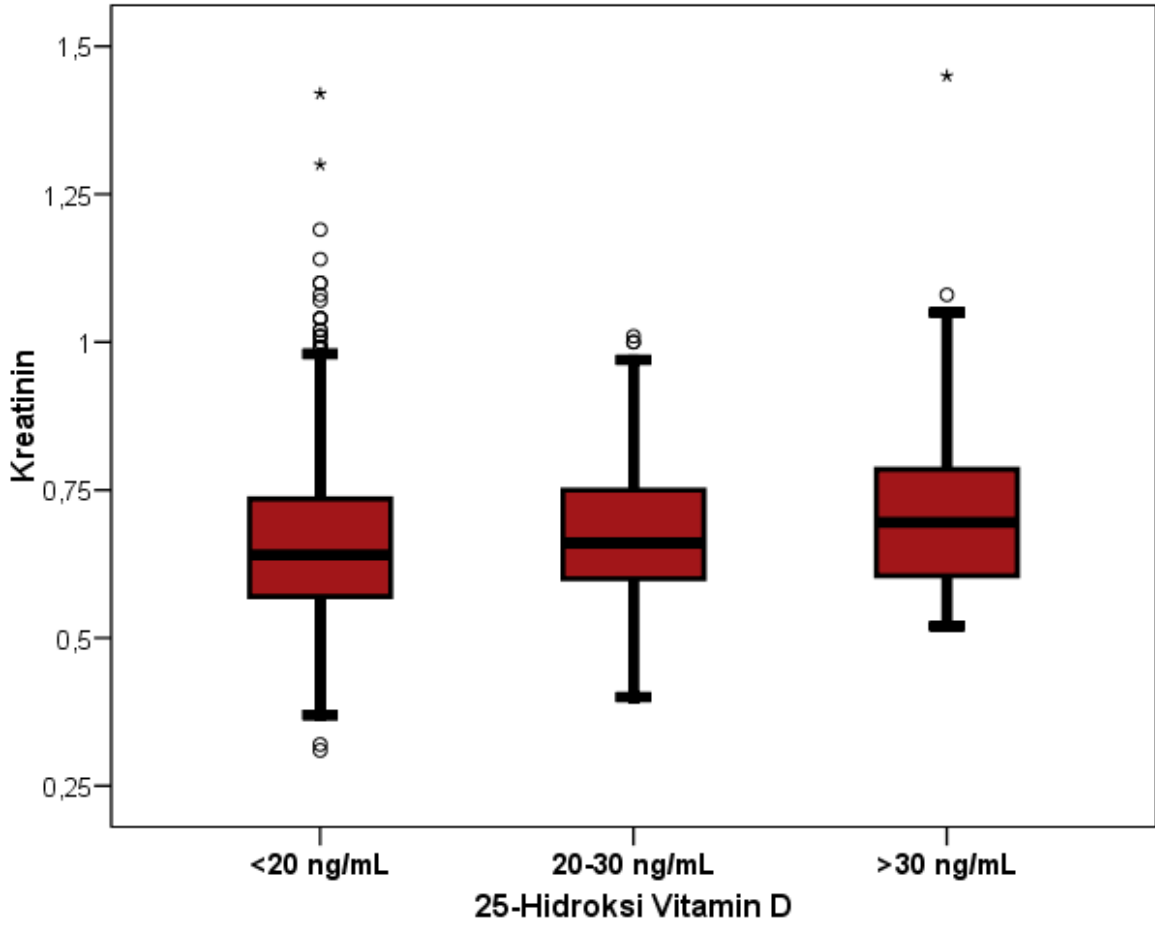
D vitamini düzeyi <20 ng/ml olanların NLO ortalaması >30 ng/mL olanlara göre ve D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arası olanların NLO ortalaması >30 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,006 p=0,016).

**Tablo 4.8** D vitamini düzey gruplarında biyokimya ve tam kan ortalamaları alt grup analizleri

	20 vs. 20-30 ng/mL	20 vs. >30 ng/mL	20-30 vs. >30ng/mL
	p	p	p
<b>Kreatinin</b>	0,074	<b>0,014</b>	0,155
<b>Üre</b>	0,986	0,155	0,205
<b>eGFR*</b>	0,019	<b>0,007</b>	0,139
<b>AST</b>	0,101	0,959	0,454
<b>ALT</b>	0,671	0,569	0,479
<b>WBC</b>	0,585	0,323	0,488
<b>RBC</b>	0,991	0,122	0,158
<b>HGB</b>	0,086	0,146	0,673
<b>HCT</b>	0,135	0,147	0,595
<b>PLT</b>	0,567	0,851	0,606
<b>MCV</b>	0,128	0,797	0,509
<b>MCH</b>	0,053	0,568	0,639
<b>MCHC</b>	0,057	0,299	0,970
<b>RDW</b>	0,442	0,413	0,707
<b>NEU#</b>	0,482	0,108	0,267
<b>LYM#</b>	0,879	0,198	0,201
<b>NLO</b>	0,911	<b>0,006</b>	<b>0,016</b>
<b>TLO</b>	0,741	0,292	0,374
<b>EO#</b>	0,833	0,466	0,588
<b>MON#</b>	0,149	0,697	0,269
<b>BASO#</b>	0,828	0,753	0,722
<b>MPV</b>	0,090	0,361	0,087
<b>PCT</b>	0,988	0,696	0,766
<b>PDW</b>	0,705	0,941	0,912

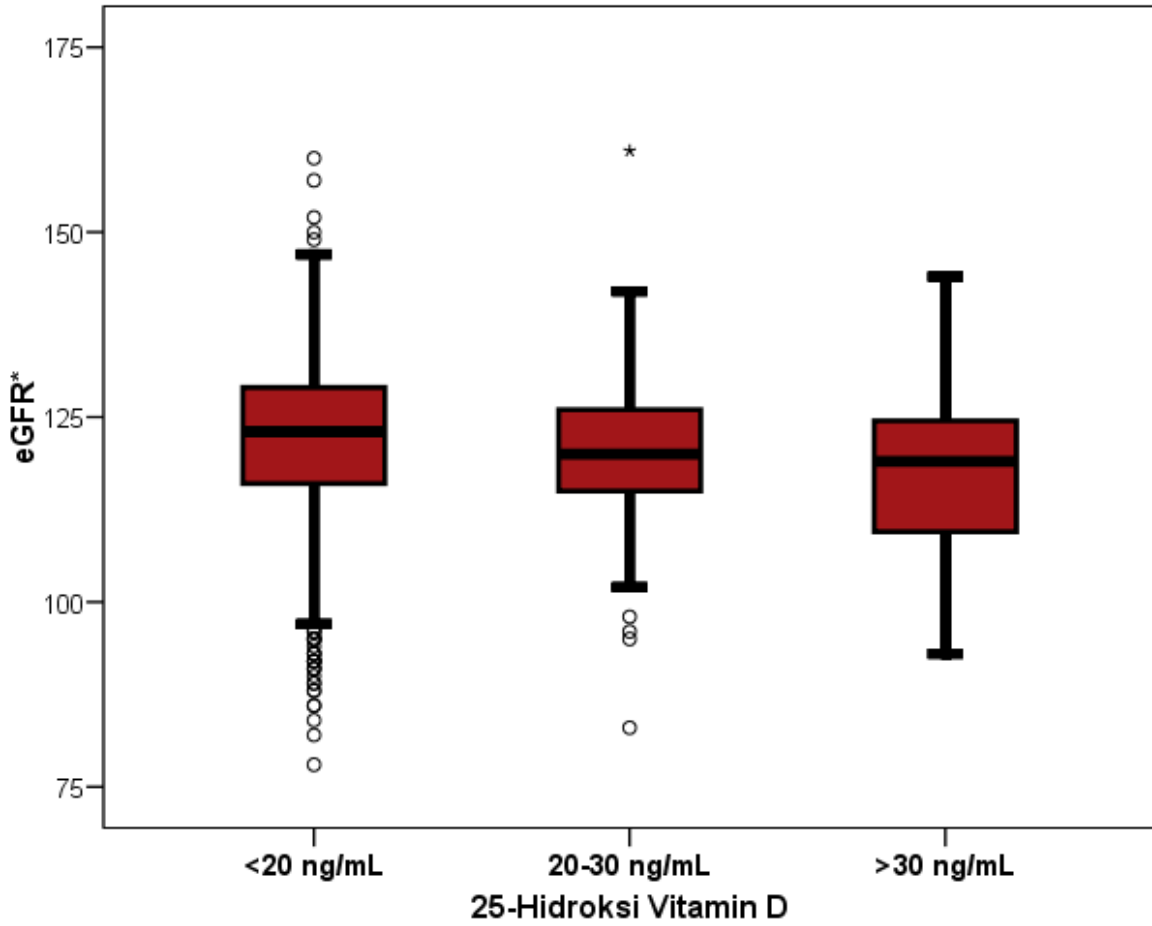
D vitamini düzey grupları ile kreatinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,014$ ). Kreatinin ortalamaları D vitamini eksiliği ( $< 20$  ng/ml) olan grupta, yetersiz (20-30 ng/ml) ve normal ( $>30$ ng/ml) olan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Kreatinin ortalamaları yetersiz olan grupta eksiklik olan gruba göre fazla, normal olan gruba göre daha düşük saptanmıştır. (Şekil 4.4)

Şekil 4.4 D vitamini düzey grupları ile kreatinin arasındaki ilişki



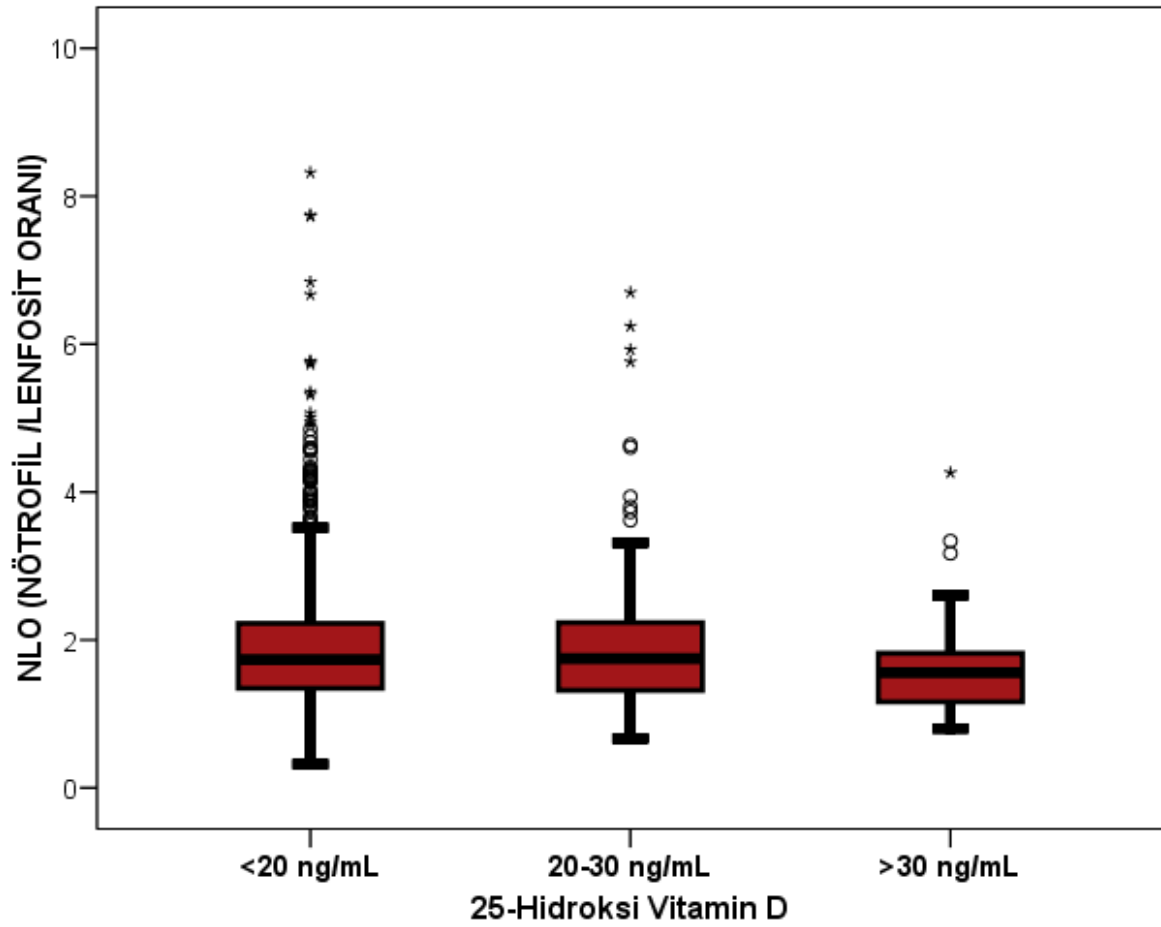
D vitamini düzey grupları ile eGFR ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,014$ ). eGFR ortalamaları D vitamini eksikliği ( $< 20$  ng/ml) olan grupta ( $< 20$  ng/ml), yetersiz (20-30 ng/ml) ve normal ( $>30$ ng/ml) olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. eGFR ortalamaları yetersiz (20-30 ng/ml) olan grupta eksiklik ( $<20$ ng/ml) olan gruba göre daha düşük, normal ( $>30$ ng/ml) olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır. (Şekil 4.5)

**Şekil 4.5** D vitamini düzey grupları ile eGFR arasındaki ilişki



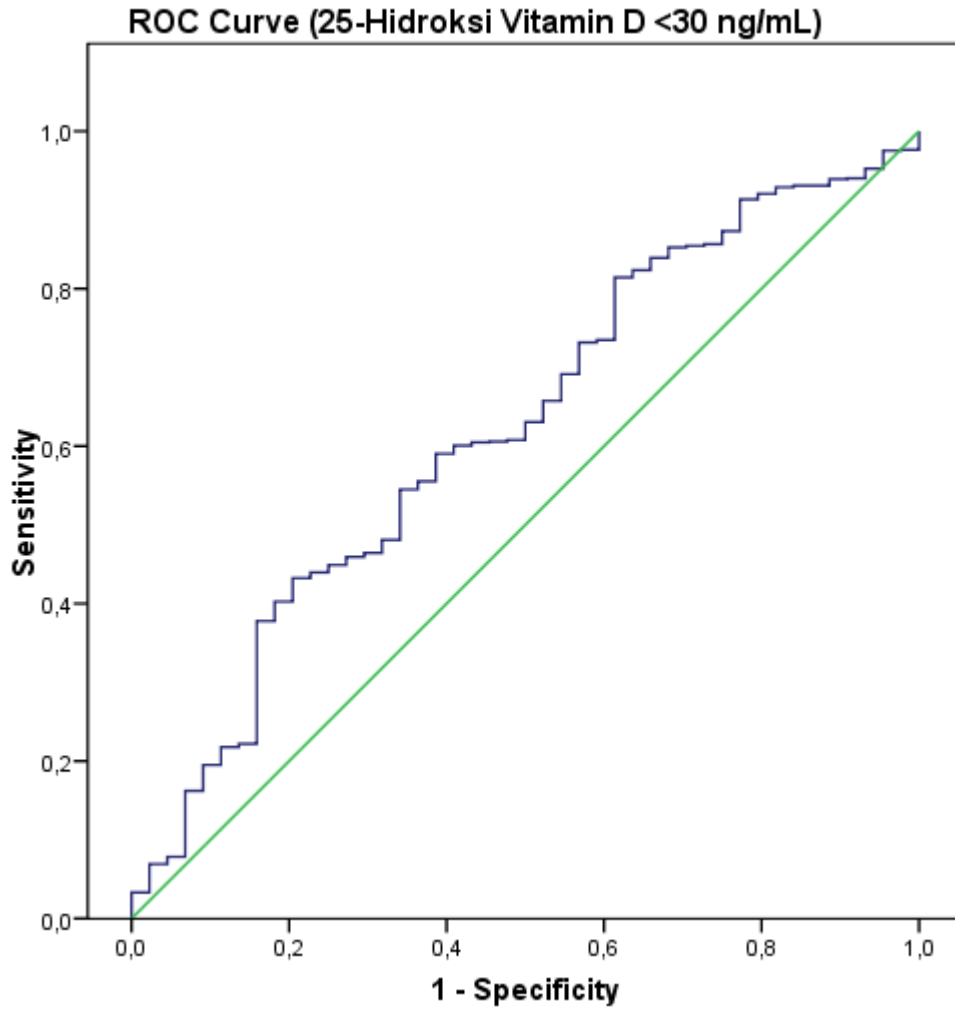
D vitamini düzey grupları ile NLO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,014$ ). NLO ortalamaları D vitamini normal ( $>30\text{ng/ml}$ ) olan grupta, eksikliği ( $<20\text{ng/ml}$ ) olan ve yetersizliği ( $20\text{-}30\text{ng/ml}$ ) olan gruba göre daha düşük saptandı.(Şekil 4.6)

Şekil 4.6 D vitamini düzey grupları ile NLO (nötrofil/lenfosit oranı) arasındaki ilişki



25-Hidroksi Vitamin D <30 ng/mL için NLO kesim değeri incelemesinde >1,59 ve üzeri %60 sensivite, %59,1 spesifite ile kesim değeri olarak saptandı. NLO için kestirim noktası 1,59 alındığında eğri altında kalan alan (AUC) 0,622 olarak elde edilmiştir. Elde edilen bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.006).(Şekil 4.7 ve Tablo 4.9)

Şekil 4.7 D vitamini ve NLO için ROC eğrisi



Tablo 4.9 D vitamini ve NLO için ROC analizi

NLO (Nötrofil /Lenfosit Oranı)

Area	SE	p	%95 CI	
0,622	0,043	0,006	0,538	0,705

## 5. TARTIŞMA

D vitamini bilinen kemik üzerine etkilerinin yanında pro-apoptotik, immun-modulator ve antiinflamator etkilerde sahiptir. D vitamini etkilerini VDR(Vitamin D resptörü) üzerinden göstermektedir. VDR yaklaşık 30 dan fazla dokuda etki göstermektedir. Bağırsak, böbrek, kemik dokusu, endotel, düz kas, beyin, miyokard, meme, kolon, prostat dışında hematopoetik sistemde aktive lenfositlerde, monositlerde, timositlerde de etki göstermektedir (1)(2). D vitaminin proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla sistemik inflamasyonla ilişkisi bilinmektedir. İnflamasyon ve sitokinlere etkisi ile hematopoetik sistemi etkilemektedir. Hematopoetik sistem ile vitamin D arasındaki bu ilişki son yıllarda araştırılmaktadır. Bu bilgilerden yola çıkarak bizde vitamin D ile MPV,NLO,TLO vb hemogram parametreleri arasında ki ilişkiyi incelemeye çalıştık. Sağlıklı bireylerde yaptığımız çalışmamızın gücünü arttırmak adına BFT ve KCFT değerlerini de çalışmamıza ekledik.

D vitamini eksikliği, TNF- $\alpha$  ve IL-6, oksidatif stres ile ilişkilidir ve megakaryopoezi uyarır. D vitamini düzeylerinin artması ile TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri düşmektedir. Bu sitokinler, trombosit aktivasyonuna katkıda bulunur megakaryopoezi arttırmaktadır. Bu olayın indüklenmesi ile olgunlaşmamış ve aktive trombositlerin kemik iliğinden dolaşım sistemine salınmasına ve böylece MPV'nin artmasına neden olmaktadır (67)(68).

Kure ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar ve ortalama trombosit hacmi (MPV) arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma kronik hastalığı olmayan ve D vitamini, kalsiyum takviyesi almayan 434 hasta ile yapılmıştır. Hastalar D vitamini seviyesi 10ng/ml altı ,10-20 ng/ml arası ve 20 ng/ml üzeri olarak 3 gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Vitamin D seviyesi 20ng/ml üzeri olan grup vitamin D değeri daha düşük olan diğer iki gruba göre MPV değerleri daha düşük bulunmuştur. D vitamini seviyelerinin düştükçe MPV değerlerinin arttığı ortaya konmuştur. Düşük vitamin D seviyesi ile yüksek

MPV seviyesi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Yüksek MPV değerleri düşük Vitamin D seviyelerini gösterebilir (69).

Kebapçılar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç kadınlarda primer over yetmezliği MPV ve düşük dereceli pıhtılaşma ile vitamin D arasındaki ilişki incelenmiştir. Diyabetik olmayan primer over yetmezliği (POI) olan 43 hasta ile normal adet döngüsüne sahip 33 kadın karşılaştırmak üzere iki grup üzerinden değerlendirilmiştir. POI olan kadınların vitamin D düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Vitamin D düzeyleri ile MPV , D-dimer, APTT, FSH düzeyleri ters orantılı bulunmuştur (70).

Nutrisyonel rikets tanısı olan 0-18 yaş arası çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada vitamin D eksiliği ve MPV arasındaki ilişki incelenmiştir. 684 kişi ile yapılan çalışmada Vitamin D seviyesi 15ng/ml altında, 15-20 ng/ml arasında ve 20-100 ng/ml arasında olanlar 3 gruba ayrılmıştır. 3 grup arasında MPV düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Vitamin D düzeyleri ve MPV arasında yapılan korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Yapılan multiple regresyon analizlerinde de vitamin D nin MPV üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunmamıştır (71). Böbrek nakli alıcısı olan 92 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyleri 20ng/ml altı ve üstü olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Vitamin D düzeyi ile MPV arasında yapılan korelasyon analizinde ilişki saptanmamıştır (72). Bu iki çalışmada kronik hastalıkları olanların çalışmaya dahil edilmesi parameteleri etkileyen diğer faktörlerin de devreye girmesine sebep olarak D vitamini ile MPV, PLT arasında anlamlı ilişki saptanmamasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Koreli yetişkinlerde yapılan çalışmada hastalar D vitamini seviyesine göre 10ng/ml altı, 10-20ng/ml, 20ng/ml üzeri şeklinde gruplandırılmıştır. 20ng/ml üzeri olan grupta 20 ng/ml altı olan iki gruba göre MPV ve PLT seviyesinin daha yüksek olduğu anlamlı bir şekilde görüldü. D vitamini ile MPV ve PLT arasında ters orantılı olduğu ortaya konuldu. [73](73) 899 hasta ile yapılan başka bir çalışmada D vitamini ciddi eksiklik(10ng/ml altı), eksiklik(10-20 ng/ml), yetersizlik(20-30 ng/ml) şeklinde 3 gruba ayırarak yapılan çalışmada ciddi eksiklik ve yetersizlik grupları arasında vitamin D ve PLT seviyesi arasında anlamlı negatif bir ilişki görüldü (74).

Bizim çalışmamız da vitamin D ile PLT arasında negatif zayıf bir korelasyon saptanırken, MPV ile korelasyonu saptanmamıştır. Çalışmamızda kronik hastalıkları

olanlar dahil edilmemesine rağmen anlamlı ilişki saptayamadık.Çünkü parametreler arasında korelasyon bulununan birçok çalışmada D vitamini düzeyine göre gruplandırma 10 ng/ml altı, 10-20 ng/ml altı ve 20 ng/ml üzeri şeklinde yapılmıştı. D vitaminin düzeyinin 20 ng/ml altı seviyelerinde D vitamini ile MPV ve PLT arasındaki ilişkisinin istatistiksel olarak daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

D vitamini seviyeleri ile özellikle IL-6 ve IL10, IL18, TNF- $\alpha$ , CRP gibi inflamatuvar belirteçlerle arasında ilişki yapılan çalışmalarla bilinmektedir (75). D vitaminin inflamatuvar durumlarda sitokin artışlarını dengelemede antinflamatuvar etkinlikte katkısı olduğu düşünülmektedir. Hastanede yatışı bulunan kritik durumdaki hastalarda vitamin D eksikliği artan enfeksiyon oranları ve sepsis ile ilişkilendirilmiştir (76). Sistemik inflamasyonu göstermede kullandığımız lökosit ve crp kadar anlamlı parametre olarak NLO ve TLO nun da olduğu söylenmektedir (77). İnflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde nötrofiller önemli görev üstlenmektedir. Sistemik inflamasyon ve stres durumlarında nötrofil artması ve bu aşırı artışla lenfoisit apoptozunun indüklenmesi ile lenfopeni de izlenmektedir. İnflamatuvar stres durumlarında nötrofili ve lenfopeni oluşması sonucu farklı bir parametre nötrofil/lenfosit (NLO) kullanılabileceği düşünülmüştür.Yapılan birçok çalışmada da sepsis, enfeksiyon durumlarında, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalılarda, prognozu belirlemede yardımcı olduğu ve mortalite ve morbidite ile ilişki olduğu gösterilmektedir (78)(79)(80). Meme ,akciğer,kolon pankreas gibi çeşitli kanser türlerinde NLO arasındaki ilişki de gösterilmiştir (81)(82).

Kas ve eklem ağrısı şikayeti ile polklineğe başvuran kronik hastalığı olmayan hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada ise vitamin D eksikliği [25 (OH) D 20 ng/ ml altı ] olan 112 hasta ve normal vitamin D seviyesi olan 85 hastanın verileri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında NLO, TLO ve MPV parametleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır( $p>0,05$ ) (83). Bu çalışma hasta sayısının az olması nedeniyle D vitamini ile diğer parametler arasındaki ilişkiyi göstermede yetersiz kaldığını düşünmekteyiz.

Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasında 4120 hasta ile yaptığı çalışmada D vitamini seviyeleri ile TLO ve NLO arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi.Vitamin D ile NLO ve TLO arasında anlamlı bir negatif ilişki mevcuttu (84). Baş ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini düzeyi ve nötrofil lenfosit oranı (NLO)

arasındaki ilişki incelenmiştir. Sağlıklı, kronik hastalığı olmayan, sürekli kullandığı ilaç öyküsü olmayan, gebeliği bulunmayan 300 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. D vitamini düzeyi ile NLO arasında ( $p=0,01$ ,  $r=-0,184$ ) negatif korelasyon, hemoglobin düzeyi ile ( $p=0,01$ ,  $r=0,187$ ) pozitif korelasyon bulunmuştur. D vitamin seviyesi düşük ve normal olan iki grup arasında; NLO ile anlamlı ilişki tespit edilmiştir. ( $p=0.04$ ) (85).

Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeyleri ile NLO ve TLO arasında ilişki saptandı ( $r=-0,072$   $p=0,021$ )( $r=-0,100$   $p=0,001$ ). Vitamin D seviyesi azaldıkça NLO ve TLO nun arttığı ters bir ilişki gözlemlendi. Vitamin D düzey grupları ile de NLO arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0.024$ ). İnflamasyon göstergesi olarak kullanılan NLO (inflamasyon durumlarında artmakta iken) ve vitamin D eksikliğinin inflamasyona yatkınlığı arttırdığı düşünülürse D vitamini ve NLO arasındaki ilişkiyi anlamada yardımcı olacaktır. Klinik anlamlılık açısından yaptığımız roc analizinde de 25-Hidroksi Vitamin D  $<30$  ng/mL için NLO kesim değeri incelemesinde  $>1,59$  ve üzeri %60 sensitivite, %59,1 spesifite ile kesim değeri olarak saptadık. Tüm bu veriler vitamin D eksikliğini öngörmede NLO parametresinin yardımcı olabileceğini düşündürmektedir.

VDR nin birçok dokuda bulunduğu bilinmektedir. VDR nin hücrel varlığı bağışıklık sisteminin B ve T lenfositlerini, kıl folüküllerini, kas dokusu, yağ dokusu, kemik iliği ve kanser hücrelerini de kapsamaktadır. Bu noktadan hareketle D vitaminin hemogram parametleri ve özellikle anemi ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Vitamin D azalışının hemoglobin düzeylerinde azalışa neden olmasının nedenlerinden biri eritropoezin baskılanmasıdır. D vitaminin eritropoeze doğrudan etkisi kemik iliğindeki VDR ler aracılığıyla progenitör hücreleri aktive ederek eritroid seriye etki etmesidir (86)(87). D vitaminin eritropoeze dolaylı etkisinin sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. D vitamini proinflamatuvar sitokinlerle ilişkisi bilinmektedir. D vitamini azalması sonucu proinflamatuvar sitokinler artmaktadır. Böylelikle eritropoetin üretimin azalması ile eritropoezin baskılandığı düşünülmüştür (88)(89). Vitamin D hemoglobin ilişkisi demir metabolizmasına etki eden hepsidin üzerinden de açıklanmaktadır. D vitamini eksikliği ile artan proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve IL-1 $\beta$  hepsidin sentezini arttırmaktadır. Hepsidin artışı demirin

duedonumdan emilimi ve makrofajdan salınmasını azaltarak demir eksikliğine yol açmaktadır. Hemoglobin sentezi de demir eksikliği nedeniyle azalmaktadır (90)(91).

Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25(OH) D düzeyi düşük olanlarda anemi ve özellikle inflamasyonlu anemi arasında önemli derecede ilişki saptanmıştır (92). Polonyo 1. Ligi futbolcularında yapılan bir çalışmada D vitamini ile TNF- $\alpha$  ve LYM# arasında negatif bir korelasyon, NEU#, EO# arasında pozitif bir korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptanmıştır (93).

Öztürk ve arkadaşlarının 302 kişi ile yaptığı çalışmada vitamin D ile RBC, Hb, PLT, WBC, RDW, MPV, parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (94). Hematoloji polikliniğine başvuran 108 çocukta demir eksikliği anemisi bulunan grupta vitamin D eksikliği ve yetersizliği daha yaygın olarak görülmüştür (95). Toxquı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 ay boyunca demir takviyesi, demir ve D vitamini takviyesi alan iki grup incelenmiştir. Demir ve D vitamini alan grupta sadece demir alan gruba göre RBC, HB, HCT değerleri daha yüksek tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda vitamin D ile RBC, HB, HCT, MCH, MCHC, arasında pozitif yönde RDW ile negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Vitamin D ile MCV, NEU#, LYM#, EO#, BASO# ile korelasyon saptanmamıştır. D vitamini grupları arasında ise bu parametreler açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. VDR nin genetik polimorfiziminden kaynaklı vitamin D ile reseptör etkileşiminde farklılıklar olabildiğinden ve çalışmamızda D vitamini gruplandırma dizaynından kaynaklı, hematopetik parametrelerle D vitamini arasında zayıf bir korelasyon saptamışta olsak D vitamini grupları arasında anlamlı bir ilişki bulamamızın sebebini oluşturmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Kılavuzlarda KBY nedeniyle 25(OH)D vitamini eksikliği olduğu söylenmesine rağmen; yapılan bir çalışmada tam tersine 25(OH)D vitaminin eksikliğinin KBY için risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur.[99](99) Çalışmalarda vitamin D eksikliği ile GFR ve KBY si olan hastalarda mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (100). Kojiro Makibayashi ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada D vitamini analoglarının takviyesi ile renal hasarlanmayı önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu etkisini mezangial hücre proliferasyonunu, glomerüloskleroz derecesini ve albüminüriyi önemli ölçüde inhibe ederek sağladığı düşünülmüştür (101).

KBY de böbrek kütleğinde azalma sonucu 1  $\alpha$  hidroksilaz enziminde azalma ile 1,25(OH)D üretimi azalmaktadır. Aynı zamanda GFR azalması sonucu 25(OH)D nin 1  $\alpha$  hidroksilaz enzimine verilmesi kısıtlandığından yine 1,25 (OH)D vitamin üretimi azalır. D vitamin taşıyıcı proteine bağlı çalışan megalin içerikli reseptör 25(OH)D vitaminin 1,25(OH)D üretim mekanizmasına girmesine veya dolaşıma 25(OH)D düzeylerini dengelemek amacıyla geri dönmesini sağlar. Renal megalin üretimi 1,25(OH)D ile indüklenmektedir. Bu sebeple bilinenin aksine normal GFR düzeylerinde bile azalmış 25(OH)D seviyesi ultrafiltratta 25(OH)D miktarının az olmasına sebep olabilmektedir. Böylelikle 1,25(OH)D ve megalin üretiminde azalmasına sebep olarak kısır döngüye yol açabilmektedir (102)(103)(104).

Robert ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBH tanısı olan 201 hasta dahil edilmiştir. Şiddetli KBH bulunan hastaların %86 sında ve orta dereceli KBH bulunan hastalarının %29 unda 25(OH) D eksikliği tespit edilmiştir (105). Diyaliz sınırında olan 43 hastada yapılan çalışmada 25(OH)D düzeyi incelenmiştir. Prediyaliz hastalarında 37 kişide ( %86) 25 (OH) D vitamini düzeyinin 30 ng/ml altında olduğu bulunmuştur (106). 825 hemodiyaliz hastasında yapılan çalışmada hastaların 25(OH) D düzeyleri hastaların %22 sinden >30ng/ml iken; %60 ında 10-30 ng/ml arasında ve %18 inde <10 ng/ml altında ciddi vitamin D eksikliği tespit edilmiştir (107). Taşkapan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periton diyalizi alan 273 hastada %92 sinden vitamin D eksikliği [ 25 (OH) D <15ng/ml ] ve %43.6 sında da ciddi vitamin D eksikliği [ 25 (OH) D <5ng/ml ] saptanmıştır (108).

Vücuttaki düşük vitamin D düzeyleri kronik böbrek hasarı ve proteinüri gelişimden rolü olduğu bilinmektedir. KBH olan kişilerde kreatinin seviyelerinde artacaktır. 85 kişi ile yapılan bir çalışmada kreatinin düzeyi ile vitamin D arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Erken evre KBH olan hastalarda 25(OH) D vitamin düzeyi ile kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (109). Bu çalışmada hasta sayısının az olmasının aradaki ilişkiyi tespit edememesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

Reynaldi ve arkadaşlarının çalışmasında 1.25 (OH) D nin böbrek tübülüne hasarı ve kreatinin değeri üzerine etkisi incelenmiştir. 1,25(OH) D renal koruyucu ve fibrozisi önleyen etkileri ile tübül hasarı azaltıcı ve kreatinin değerlerini düşürücü etkisi ortaya konulmuştur (110).

Levin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KBH 1 olan hastalarda vitamin D, PTH, kalsiyum, fosfor ilişkileri incelenmiştir. eGFR düzeyleri ile 25(OH)D , 1,25 (OH) D seviyeleri karşılaştırılmıştır.Çalışmada GFR düzeyi 80 ml/dk üzeri ve 80 ml/dk altında olanlar 10 birimlik farklar olacak (79-70,69-60,59-50 vb) şekilde gruplandırılmıştır.GFR 80 ml/dk üzeri seviyeden yaklaşık 75 ml/dk seviyeye kadar 25(OH)D seviyesi artarken, 1,25 (OH) D seviyesi azalmıştır.GFR düzeyi 75 ml/dk ve 65 ml/dk arası 1,25(OH)D seviyesi artarken 25(OH) D seviyesi azalmaya devam etmiştir.GFR düzeyi 65 ml/dk altında ise her iki D vitamini tipi de azalmaya devam etmiştir (111).

Bu çalışmalardan anladığımız KBH ın orta-ileri evrelerinde GFR düştükçe 25(OH) D vitamin düzeylerinin düştüğü ama KBH erken evrelerinde ve sağlıklı bireylerde GFR düştükçe 25(OH) D seviyelerinde artışlar olabildiğidir. KBH olan bireylerde 1  $\alpha$  hidroksilaz enziminde azalma olmaktadır. Bununla birlikte GFR nin belli bir seviyesine kadar 1 alfa hidroksilaz enzim miktarlarının etkinlik sağlama açısından yeterli seviyede olduğunu düşündürmektedir. Çünkü GFR 75 ml/dk seviyelerine kadar düşmesine rağmen 25(OH)D düzeylerinin arttığı görülmüştür. Çünkü GFR attıkça 25(OH)D daha çok ultrafiltrata geçerek 1  $\alpha$  hidroksilaz enzimine daha fazla sunulmaktadır. Yüksek GFR düzeylerinde enzim miktarıda yeterli olunca 25(OH)D seviyeleri düşmekte ve 1,25(OH) D seviyeleri artmaktadır. Bizim çalışmamızda bunu desteklemektedir. Çalışmamızda da 25(OH)D vitamini düzeyi <20ng/ml olanların >30 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde eGFR ortalaması yüksekti (p=0,007). Çalışmamız sağlıklı bireyler üzerinde yapıldığı için GFR ortalaması 121,06±11,50 idi. Bu verilerin ışığında GFR nin yüksek seviyelerinde 25(OH)D vitamini ile GFR arasında ters bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Aynı şekilde bizim çalışmamızda olduğu gibi GFR nin normal değerlerinde GFR arttıkça 25(OH) D düzeyleri düşmekte dolayısıyla 1,25(OH) D vitamini seviyesi de düşmektedir.1,25 (OH) seviyelerinin düşüşünde kreatinin seviyelerinin artmasında rol alabileceğini düşündürmektedir. Bizde bunu destekler şekilde 25(OH) D vitamini ile kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı doğru orantılı bir ilişki bulduk.

## 6.SONUÇ

D vitamini düzey grupları arasında NLO, kreatinin ve eGFR arasında anlamlı ilişki saptandı.D vitamini seviyesi yüksek düzey gruplarında NLO ve GFR daha düşük iken kreatinin daha yüksekti.

D vitamini düzey grupları arasında AST, ALT, üre, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, WBC, NEU#, LYM#, EO#, BASO#, MON#, PLT, MPV, PCT, PDW ilişki tespit edilmedi. Fakat yapılan korelasyon analizlerinde ; 25(OH) D düzeyi ile ; yaş, kreatinin, üre, ALT, RBC, HGB, HCT, MCH, MCHC, MON# ile pozitif yönde ; eGFR, PLT, RDW, NLO,TLO, PCT ile negatif yönde ilişki saptandı.

Çalışmamız sağlıklı ve 18-40 yaş arasında bireylerde yapılarak diğer faktörlerden etkilenmesinin önüne geçilmeye çalışıldı. Çalışmalar daha düşük D vitamini düzey grupları ile dizayn edillirse MPV ile D vitamini arasında ilişkinin anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Vitamin D eksikliğini tespit etmede sağlıklı bireylerde hemogram gibi daha basit bir yöntemle bakılan NLO oranının yüksek olması yönlendirici olabilir. Klinik anlamlılık açısından D vitamini eksikliği prevalansı ve D vitamini gruplarının farklı düzenlenmesi ile yapılacak roc analizi sonucu çalışmamızı destekleyici daha da güçlü veriler elde edilebileceği görüşünderiz.

## 7.KAYNAKLAR

- [1] T. Sözen, "D hormonu: Güncel gelişmeler Hacettepe Tıp dergisi 2011; 42:14-27 -".
- [2] D. Yavuz *et al.*, "D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı Vitamin D, Calcium&Mineral Metabolism, Extraskeletal Effects of Vitamin D and the Use of Nutritional Vitamin D in Chronic Kidney Disease," *Ankara Med J*, vol. 14, no. 4, pp. 162–171, 2014, doi: 10.17098/amj.19812.
- [3] K. Y. Z. Forrest and W. L. Stuhldreher, "Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults," *Nutr. Res.*, vol. 31, no. 1, pp. 48–54, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.NUTRES.2010.12.001.
- [4] *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. doi: 10.17226/13050.
- [5] H. F. DeLuca, "Regulation of vitamin D metabolism," *Life Sci.*, vol. 17, no. 9, pp. 1351–1358, Nov. 1975, doi: 10.1016/0024-3205(75)90151-4.
- [6] M. R. Haussler, P. W. Jurutka, M. Mizwicki, and A. W. Norman, "Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of  $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D<sub>3</sub>: Genomic and non-genomic mechanisms," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 4, pp. 543–559, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.BEEM.2011.05.010.
- [7] C. S. Hii and A. Ferrante, "The Non-Genomic Actions of Vitamin D," *Nutr. 2016, Vol. 8, Page 135*, vol. 8, no. 3, p. 135, Mar. 2016, doi: 10.3390/NU8030135.
- [8] R. Bouillon *et al.*, "Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 8, Aug. 2013, doi: 10.1210/JC.2013-1195.
- [9] G. A. Plotnikoff and J. M. Quigley, "Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 78, no. 12, pp. 1463–1470, 2003, doi: 10.4065/78.12.1463.
- [10] H. Glerup *et al.*, "Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 66, no. 6, pp. 419–424, 2000, doi: 10.1007/S002230010085.
- [11] I. S. Wicherts *et al.*, "Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 6, pp. 2058–2065, 2007, doi: 10.1210/JC.2006-1525.
- [12] M. Visser, D. J. H. Deeg, and P. Lips, "Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 12, pp. 5766–5772, Dec. 2003, doi:

10.1210/JC.2003-030604.

- [13] J. Mercola, W. B. Grant, and C. L. Wagner, "Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity," *Nutrients*, vol. 12, no. 11, pp. 1–24, Nov. 2020, doi: 10.3390/NU12113361.
- [14] F. Hadizadeh, "Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic?," *Nutr. Rev.*, vol. 79, no. 2, pp. 200–208, Feb. 2021, doi: 10.1093/NUTRIT/NUAA081.
- [15] A. N. Hacker, E. B. Fung, and J. C. King, "Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs," *Nutr. Rev.*, vol. 70, no. 7, pp. 397–409, Jul. 2012, doi: 10.1111/J.1753-4887.2012.00491.X.
- [16] D. W. Eyles, S. Smith, R. Kinobe, M. Hewison, and J. J. McGrath, "Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain," *J. Chem. Neuroanat.*, vol. 29, no. 1, pp. 21–30, Jan. 2005, doi: 10.1016/J.JCHEMNEU.2004.08.006.
- [17] G. Li *et al.*, "Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 3, pp. 757–767, 2014, doi: 10.1210/JC.2013-3450.
- [18] M. S. Razzaque, "Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 180, pp. 81–86, Jun. 2018, doi: 10.1016/J.JSBMB.2017.07.006.
- [19] M. F. Holick and T. C. Chen, "Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 4, pp. 1080S-1086S, Apr. 2008, doi: 10.1093/AJCN/87.4.1080S.
- [20] G. Cardwell, J. F. Bornman, A. P. James, and L. J. Black, "A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D," *Nutr. 2018, Vol. 10, Page 1498*, vol. 10, no. 10, p. 1498, Oct. 2018, doi: 10.3390/NU10101498.
- [21] M. F. Holick, "Resurrection of vitamin D deficiency and rickets," *J. Clin. Invest.*, vol. 116, no. 8, pp. 2062–2072, Aug. 2006, doi: 10.1172/JCI29449.
- [22] M. F. Holick, "Vitamin D Deficiency," <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, Jul. 2007, doi: 10.1056/NEJMRA070553.
- [23] R. Ma, Y. Gu, S. Zhao, J. Sun, L. J. Groome, and Y. Wang, "Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 303, no. 7, Oct. 2012, doi: 10.1152/AJPENDO.00279.2012.
- [24] E. Tissandié *et al.*, "Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées," *médecine/sciences*, vol. 22, no. 12, pp. 1095–1100, Dec. 2006, doi: 10.1051/MEDSCI/200622121095.
- [25] M. F. Holick, "Sunlight 'D'ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness," *Lancet*, vol. 357, no. 9249, pp. 4–6, Jan. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(00)03560-1.
- [26] S. Christakos, D. V. Ajibade, P. Dhawan, A. J. Fechner, and L. J. Mady, "Vitamin D: metabolism," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 2, pp. 243–253, Jun. 2010, doi: 10.1016/J.ECL.2010.02.002.

- [27] E. W. Holmes, J. Garbincius, and K. M. McKenna, "Analytical Variability Among Methods for the Measurement of 25-Hydroxyvitamin D Still Adding to the Noise," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 140, no. 4, pp. 550–560, Oct. 2013, doi: 10.1309/AJCPU2SKW1TFKSWY.
- [28] A. Giustina *et al.*, "Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 2, pp. 234–240, Feb. 2019, doi: 10.1210/JC.2018-01414.
- [29] S. S. C. Tai, M. Bedner, and K. W. Phinney, "Development of a Candidate Reference Measurement Procedure for the Determination of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> in Human Serum Using Isotope-Dilution Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry," *Anal. Chem.*, vol. 82, no. 5, pp. 1942–1948, Mar. 2010, doi: 10.1021/AC9026862.
- [30] C. T. Sempos *et al.*, "Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, no. 10, pp. 2194–2207, Oct. 2018, doi: 10.1111/BCP.13652.
- [31] J. E. Zerwekh, "The measurement of vitamin D: Analytical aspects," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 41, no. 4, pp. 272–281, Jul. 2004, doi: 10.1258/0004563041201464.
- [32] M. F. Holick, "VITAMIN D STATUS: MEASUREMENT, INTERPRETATION AND CLINICAL APPLICATION," *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, no. 2, p. 73, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.ANNEPIDEM.2007.12.001.
- [33] P. Lips, "Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 103, no. 3–5, pp. 620–625, Mar. 2007, doi: 10.1016/J.JSBMB.2006.12.076.
- [34] P. Lips *et al.*, "Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 180, no. 4, pp. P23–P54, Apr. 2019, doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- [35] A. Hossein-Nezhad and M. F. Holick, "Vitamin D for health: A global perspective," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, no. 7, pp. 720–755, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.MAYOCP.2013.05.011/ATTACHMENT/65D2D019-CFF0-4DA9-AD20-C68DD760A4C0/MMC1.MP4.
- [36] F. Alagöl *et al.*, "Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women," *J. Endocrinol. Investig.* 2000 233, vol. 23, no. 3, pp. 173–177, Mar. 2014, doi: 10.1007/BF03343702.
- [37] O. Cigerli, H. Parildar, A. D. Unal, O. Tarcin, R. Erdal, and N. Guvener Demirag, "Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey," *Public Health Nutr.*, vol. 16, no. 7, pp. 1306–1313, Jul. 2013, doi: 10.1017/S1368980012003588.
- [38] M. F. Holick *et al.*, "Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930, Jul. 2011, doi: 10.1210/JC.2011-0385.
- [39] R. Bouillon and G. Carmeliet, "Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 32, no. 5, pp. 669–684, Oct. 2018, doi: 46

10.1016/J.BEEM.2018.09.014.

- [40] P. Pludowski *et al.*, “Vitamin D supplementation guidelines,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 175, pp. 125–135, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.JSBMB.2017.01.021.
- [41] “D vitaminine genel bakış - UpToDate.” <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?view=print> (accessed Jul. 06, 2022).
- [42] TEMD, *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2020.
- [43] M. Doğan *et al.*, “Vitamin D yetersizliği ve eksikliğine güncel yaklaşım,” *J. Heal. Sci. Med.*, vol. 2, no. 2, pp. 58–61, Apr. 2019, doi: 10.32322/JHSM.496326.
- [44] R. P. Heaney, “Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, no. 6, pp. 1706S-1709S, Dec. 2004, doi: 10.1093/AJCN/80.6.1706S.
- [45] M. F. Holick *et al.*, “Prevalence of Vitamin D Inadequacy among Postmenopausal North American Women Receiving Osteoporosis Therapy,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 6, pp. 3215–3224, Jun. 2005, doi: 10.1210/JC.2004-2364.
- [46] P. Lips *et al.*, “The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation,” *J. Intern. Med.*, vol. 260, no. 3, pp. 245–254, Sep. 2006, doi: 10.1111/J.1365-2796.2006.01685.X.
- [47] J. E. Aaron *et al.*, “FREQUENCY OF OSTEOMALACIA AND OSTEOPOROSIS IN FRACTURES OF THE PROXIMAL FEMUR,” *Lancet*, vol. 303, no. 7851, pp. 229–233, Feb. 1974, doi: 10.1016/S0140-6736(74)92545-8.
- [48] C. M. Gordon *et al.*, “Treatment of Hypovitaminosis D in Infants and Toddlers,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, no. 7, pp. 2716–2721, Jul. 2008, doi: 10.1210/JC.2007-2790.
- [49] M. F. Holick, “High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, no. 3, pp. 353–373, Mar. 2006, doi: 10.4065/81.3.353.
- [50] H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, J. B. Wong, E. Giovannucci, T. Dietrich, and B. Dawson-Hughes, “Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials,” *JAMA*, vol. 293, no. 18, pp. 2257–2264, May 2005, doi: 10.1001/JAMA.293.18.2257.
- [51] L. Tripkovic *et al.*, “Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 95, no. 6, pp. 1357–1364, Jun. 2012, doi: 10.3945/AJCN.111.031070.
- [52] A. Hossein-Nezhad and M. F. Holick, “Vitamin D for health: A global perspective,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, no. 7, pp. 720–755, Jul. 2013, doi: 10.1016/J.MAYOCP.2013.05.011/ATTACHMENT/65D2D019-CFF0-4DA9-AD20-C68DD760A4C0/MMC1.MP4.
- [53] A. C. Ross *et al.*, “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.*, vol. 96, no. 1, pp. 53–

- 58, 2011, doi: 10.1210/JC.2010-2704.
- [54] F. Cosman *et al.*, “Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis,” *Osteoporos. Int.*, vol. 25, no. 10, p. 2359, Sep. 2014, doi: 10.1007/S00198-014-2794-2.
- [55] “Gebelere D Vitamini Destek Programı.” <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html> (accessed Jul. 11, 2022).
- [56] “Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment - UpToDate.” <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment> (accessed Jul. 11, 2022).
- [57] B. Dawson-Hughes, R. P. Heaney, M. F. Holick, P. Lips, P. J. Meunier, and R. Vieth, “Estimates of optimal vitamin D status,” *Osteoporos. Int. 2005 167*, vol. 16, no. 7, pp. 713–716, Mar. 2005, doi: 10.1007/S00198-005-1867-7.
- [58] F. Özkalemkafi, U. Üniversitesi, T. Fakültesi, and H. B. Dal, “Nedir Bu Hematopoetik Kök Hücre?”.
- [59] P. A. H. M. A. Victor Hoffbrand, *Hoffbrand’s Essential Haematology Seventh Edition*. Accessed: Jul. 12, 2022. [Online]. Available: [https://mis.kp.ac.rw/admin/admin\\_panel/kp\\_lms/files/digital/CoreBooks/Core Books In Nursing And Midwifery/H104\\_ Anatomy and Physiology\\_ 2016. Hoffbrand’s Essential Haematology. 7th ed.pdf](https://mis.kp.ac.rw/admin/admin_panel/kp_lms/files/digital/CoreBooks/CoreBooks%20In%20Nursing%20And%20Midwifery/H104_Anatomy%20and%20Physiology_2016.Hoffbrand’s%20Essential%20Haematology.7th%20ed.pdf)
- [60] T. Atamer, İ. Üniversitesi, T. Fakültesi, İ. Hastalıkları, and A. Dalı, “TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ-TEMEL HEMOSTAZ TROMBOZ KURSU HEMOSTAZ MEKANİZMASI”.
- [61] K. R. Machlus, J. N. Thon, and J. E. Italiano, “Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation,” *Br. J. Haematol.*, vol. 165, no. 2, pp. 227–236, Apr. 2014, doi: 10.1111/BJH.12758.
- [62] J. J. M. L. Hoffmann, “Reference range of mean platelet volume,” *Thromb. Res.*, vol. 129, no. 4, pp. 534–535, Apr. 2012, doi: 10.1016/J.THROMRES.2011.11.012.
- [63] Y. Park, N. Schoene, and W. Harris, “Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues,” <http://dx.doi.org/10.1080/095371002220148332>, vol. 13, no. 5–6, pp. 301–306, 2009, doi: 10.1080/095371002220148332.
- [64] J. F. Martin, E. A. Trowbridge, G. Salmon, and J. Plumb, “The biological significance of platelet volume: Its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration,” *Thromb. Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 443–460, Dec. 1983, doi: 10.1016/0049-3848(83)90255-4.
- [65] R. Bouillon, G. Eelen, L. Verlinden, C. Mathieu, G. Carmeliet, and A. Verstuyf, “Vitamin D and cancer,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 102, no. 1–5, pp. 156–162, Dec. 2006, doi:10.1016/J.JSBMB.2006.09.014.
- [66] J. Wactawski-Wende *et al.*, “Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer,” *N.*

- Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 7, pp. 684–696, Feb. 2006, doi: 10.1056/NEJMOA055222.
- [67] M. Di Rosa, G. Malaguarnera, C. De Gregorio, M. Palumbo, G. Nunnari, and L. Malaguarnera, “Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages,” *Cell. Immunol.*, vol. 280, no. 1, pp. 36–43, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.CELLIMM.2012.10.009.
- [68] S. S. Schleithoff, A. Zittermann, G. Tenderich, H. K. Berthold, P. Stehle, and R. Koerfer, “Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 83, no. 4, pp. 754–759, Jun. 2006, doi: 10.1093/AJCN/83.4.754.
- [69] M. C. Cure, E. Cure, S. Yuce, T. Yazici, I. Karakoyun, and H. Efe, “Mean platelet volume and vitamin D level,” *Ann. Lab. Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 98–103, 2014, doi: 10.3343/alm.2014.34.2.98.
- [70] A. G. Kebapçılar *et al.*, “Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency,” *Arch. Gynecol. Obstet. 2013 2881*, vol. 288, no. 1, pp. 207–212, Feb. 2013, doi: 10.1007/S00404-013-2735-X.
- [71] M. D. S. K. M. G. O. A. LastNameKeziban Aslı Bala<sup>1</sup> and L. Ü. S. K. LastNameŞekibe Zehra Doğan<sup>3</sup>, “Ortalama Trombosit Hacmi ve D Vitamini Eksikliği | TR Dizin,” *Pediatr. Araştırma Derg.*, vol. 3, no. 2, pp. 86–90, 2016, Accessed: Jul. 17, 2022. [Online]. Available: <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TWpFM05qUXINZz09/ortalama-trombosit-hacmi-ve-d-vitamini-eksikligi>
- [72] G. Sasak, A. Oral, and S. Başçı, “The relationship between vitamin D deficiency and increased mean platelet volume in renal transplant recipients,” *Medeni. Med. J.*, vol. 32, no. 2, pp. 106–110, 2017, doi: 10.5222/MMJ.2017.106.
- [73] Y. C. Park, J. Kim, M. S. Seo, S. W. Hong, E. S. Cho, and J. K. Kim, “Inverse relationship between vitamin D levels and platelet indices in Korean adults,” *Hematology*, vol. 22, no. 10, pp. 623–629, Nov. 2017, doi: 10.1080/10245332.2017.1318334.
- [74] R. Alanlı, M. B. Küçükay, and K. S. Yalçın, “Relationship Between Vitamin D Levels and Platelet Count: A Retrospective Study,” *Gülhane Tıp Derg.*, vol. 62, no. 3, pp. 174–178, Sep. 2020, doi: 10.4274/GULHANE.GALENOS.2020.762.
- [75] F. De Vita *et al.*, “Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals,” *AGE 2014 364*, vol. 36, no. 4, pp. 1–13, Aug. 2014, doi: 10.1007/S11357-014-9694-4.
- [76] K. de Haan, J. B. J. Groeneveld, H. R. H. de Geus, M. Egal, and A. Struijs, “Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: Systematic review and meta-analysis,” *Crit. Care*, vol. 18, no. 1, pp. 1–8, Dec. 2014, doi: 10.1186/S13054-014-0660-4/FIGURES/5.
- [77] F. S. GÖKÇE and A. H. GÖKÇE, “Akut Kolesistit Tanısında İnflamasyon Belirteçlerinden Nötrofillenfosit ve Trombosit-lenfosit Oranlarının C-reaktif protein Düzeyine Üstünlüğü Var mı?,” *Dicle Med. J.*, vol. 46, no. 4, pp. 839–845, Dec. 2019, doi: 10.5798/DICLETIP.661406.

- [78] T. P. Tan, A. Arekapudi, J. Metha, A. Prasad, and L. Venkatraghavan, "Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review," *ANZ J. Surg.*, vol. 85, no. 6, pp. 414–419, Jun. 2015, doi: 10.1111/ANS.13036.
- [79] J. D. Saliccioli *et al.*, "The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study," *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, Jan. 2015, doi: 10.1186/S13054-014-0731-6.
- [80] S. Q. Gao, L. D. Huang, R. J. Dai, D. D. Chen, W. J. Hu, and Y. F. Shan, "Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity," *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 8, no. 11, p. 14779, 2015, Accessed: Jul. 20, 2022. [Online]. Available: /pmc/articles/PMC4713590/
- [81] S. Tokgoz, S. Keskin, M. Kayrak, A. Seyithanoglu, and A. Ogmegul, "Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume?," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 8, pp. 2163–2168, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2014.04.007.
- [82] K. Nakamura *et al.*, "Neutrophil to lymphocyte ratio in the pre-treatment phase of final-line chemotherapy predicts the outcome of patients with recurrent ovarian cancer," *Oncol. Lett.*, vol. 11, no. 6, pp. 3975–3981, Jun. 2016, doi: 10.3892/OL.2016.4513/HTML.
- [83] E. U. Altaş and A. Tosun, "Assessment of Vitamin D and Inflammatory Response Relationship Using Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume," *Türk Osteoporoz Derg.*, vol. 24, no. 1, pp. 11–14, Apr. 2018, doi: 10.4274/TOD.07108.
- [84] E. M. Akbas, A. Gungor, A. Ozcicek, N. Akbas, S. Askin, and M. Polat, "Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio," *Arch. Med. Sci.*, vol. 12, no. 4, pp. 721–727, Jun. 2016, doi: 10.5114/AOMS.2015.50625.
- [85] F. YILDIRIM BAŞ and B. ARSLAN, "The Association Between the Neutrophil Lymphocyte Ratio and Vitamin D Levels," *Turkish J. Fam. Med. Prim. Care*, vol. 12, no. 2, pp. 88–91, Jun. 2018, doi: 10.21763/TJFMPC.432455.
- [86] A. W. Norman, "Vitamin D Receptor: New Assignments for an Already Busy Receptor," *Endocrinology*, vol. 147, no. 12, pp. 5542–5548, Dec. 2006, doi: 10.1210/EN.2006-0946.
- [87] L. Adorini, "1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogs as potential therapies in transplantation," *Curr. Opin. Investig. Drugs*, vol. 3, no. 10, pp. 1458–1463, Oct. 2002, Accessed: Jul. 21, 2022. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/12431018>
- [88] G. Weiss and L. T. Goodnough, "Anemia of Chronic Disease," <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>, vol. 352, no. 10, pp. 1011–1023, Mar. 2005, doi: 10.1056/NEJMRA041809.
- [89] E. Nemeth and T. Ganz, "Anemia of Inflammation," *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 28, no. 4, pp. 671–681, Aug. 2014, doi: 10.1016/J.HOC.2014.04.005.
- [90] B. Silva and P. Faustino, "An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.*, vol. 1852, no. 7, pp. 1347–1359, Jul. 2015, doi:

10.1016/J.BBADIS.2015.03.011.

- [91] P. Ruchala and E. Nemeth, “The pathophysiology and pharmacology of hepcidin,” *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 35, no. 3, pp. 155–161, Mar. 2014, doi: 10.1016/J.TIPS.2014.01.004.
- [92] E. M. Smith, J. A. Alvarez, G. S. Martin, S. M. Zughaier, T. R. Ziegler, and V. Tangpricha, “Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort,” *Br. J. Nutr.*, vol. 113, no. 11, pp. 1732–1740, Jun. 2015, doi: 10.1017/S0007114515000999.
- [93] A. Książek, A. Zagrodna, A. Bohdanowicz-pawlak, F. Lwow, and M. Słowińska-lisowska, “Relationships between Vitamin D and Selected Cytokines and Hemogram Parameters in Professional Football Players—Pilot Study,” *Int. J. Environ. Res. Public Heal.* 2021, Vol. 18, Page 7124, vol. 18, no. 13, p. 7124, Jul. 2021, doi: 10.3390/IJERPH18137124.
- [94] A. Hastanesi *et al.*, “Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin hemogram parametreleri üzerine etkisi,” *Dicle Med. J.*, vol. 41, no. 2, pp. 332–336, Jun. 2014, doi: 10.5798/DICLEMEDJ.0921.2014.02.0426.
- [95] Ö. Kartal, “The association of serum vitamin D level with anemia and iron deficiency in preschool children,” *Haydarpaşa Numune Train. Res. Hosp. Med. J.*, 2019, doi: 10.14744/HNHJ.2019.48278.
- [97] L. Toxqui, A. M. Pérez-Granados, R. Blanco-Rojo, I. Wright, C. González-Vizcayno, and M. P. Vaquero, “Effects of an Iron or Iron and Vitamin D–Fortified Flavored Skim Milk on Iron Metabolism: A Randomized Controlled Double-Blind Trial in Iron-Deficient Women,” <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2013.826116>, vol. 32, no. 5, pp. 312–320, Oct. 2013, doi: 10.1080/07315724.2013.826116.
- [99] P. Ravani *et al.*, “Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease,” *Kidney Int.*, vol. 75, no. 1, pp. 88–95, Jan. 2009, doi: 10.1038/KI.2008.501.
- [100] M. Wolf *et al.*, “Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients,” *Kidney Int.*, vol. 72, no. 8, pp. 1004–1013, Oct. 2007, doi: 10.1038/SJ.KI.5002451.
- [101] K. Makibayashi *et al.*, “A Vitamin D Analog Ameliorates Glomerular Injury on Rat Glomerulonephritis,” *Am. J. Pathol.*, vol. 158, no. 5, pp. 1733–1741, May 2001, doi: 10.1016/S0002-9440(10)64129-6.
- [102] A. Nykjaer *et al.*, “An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D<sub>3</sub>,” *Cell*, vol. 96, no. 4, pp. 507–515, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80655-8.
- [103] M. J. Rowling, C. M. Kemmis, D. A. Taffany, and J. E. Welsh, “Megalin-Mediated Endocytosis of Vitamin D Binding Protein Correlates with 25-Hydroxycholecalciferol Actions in Human Mammary Cells,” *J. Nutr.*, vol. 136, no. 11, pp. 2754–2759, Nov. 2006, doi: 10.1093/JN/136.11.2754.
- [104] A. Dusso, E. A. González, and K. J. Martin, “Vitamin D in chronic kidney disease,” *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 4, pp. 647–655, Aug. 2011, doi: 10.1016/J.BEEM.2011.05.005.
- [105] R. E. LaClair *et al.*, “Prevalence of Calcidiol Deficiency in CKD: A Cross-Sectional Study Across Latitudes

- in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, no. 6, pp. 1026–1033, Jun. 2005, doi: 10.1053/J.AJKD.2005.02.029.
- [106] E. A. González, A. Sachdeva, D. A. Oliver, and K. J. Martin, “Vitamin D Insufficiency and Deficiency in Chronic Kidney Disease,” *Am. J. Nephrol.*, vol. 24, no. 5, pp. 503–510, 2004, doi: 10.1159/000081023.
- [107] M. Wolf *et al.*, “Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients,” *Kidney Int.*, vol. 72, no. 8, pp. 1004–1013, Oct. 2007, doi: 10.1038/SJ.KI.5002451.
- [108] H. Taskapan *et al.*, “Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis,” *Clin. Nephrol.*, vol. 66, no. 4, pp. 247–255, 2006, doi: 10.5414/CNP66247.
- [109] N. Alawiyah, A. Febriyossa, and A. Mutiara Hikmah, “INSOLOGI: Jurnal Sains dan Teknologi Hubungan Antara Kadar Vitamin D25 (OH) Dengan Kreatinin Serum Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Stadium Awal,” *Media Cetak*, vol. 1, no. 3, pp. 183–188, 2022, doi: 10.55123/insologi.v1i3.353.
- [110] D. N. A. Gerry Nathan Reynaldi and Ph.D ;dr. Muhammed Mansyur Romi, “PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP CEDERA TUBULUS, KADAR KREATININ SERUM DAN EKSPRESI mRNA INTERLEUKIN 6 PADA TIKUS SPRAGUE DAWLEY DENGAN NEFREKTOMI 5/6 SUBTOTAL,” *Univ. Gadjah Mada*, , 2018, Accessed: Jul. 20, 2022. [Online]. Available: <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/167674>
- [111] A. Levin *et al.*, “Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease,” *Kidney Int.*, vol. 71, no. 1, pp. 31–38, Jan. 2007, doi: 10.1038/SJ.KI.5002009.
- [112] Guyton A. C., Hall J.E. *Tıbbi Fizyoloji*, çev. Çavuşoğlu H. Yeğen B.Ç. 11.Baskı: 419-437
- [113] P. A. h. moss A. Victor Hoffbrand, “Hoffbrandın temel hematolojisi,” 7th ed., 2016, pp. 2016 12–107.

