

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**D VİTAMİNİ EKSİKLİKLERİNİN DEMİR VE
DİĞER ESER ELEMENTLERLE İLİŞKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
Gamze SAVAŞ**

Enstitü Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Behice CİNEMRE

ARALIK 2023

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26/12/2022 tarihli 364 sayılı evrak ile onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

..../..../2023

Gamze SAVAŞ

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Bölümü Yüksek Lisans eğitim sürem içinde bilgi ve fikirlerinden faydalandığım, engin tecrübeleriyle akademik gelişimime destek olan, bitmeyen sabrı ve hoşgörüsü ile yanımda olan sevgili danışman hocam saygıdeğer Prof. Dr. Fatma Behice CİNEMRE'ye en içten saygı ve sevgilerimi sunarım. Çalışma aşamamda her zaman bilgilerini aldığım, içten yaklaşımı ve yönlendirmeleriyle bana destek olan çok değerli saygı değer hocam Prof. Dr. Birsen AYDEMİR'e saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim boyunca değerli katkılarından dolayı, Prof. Dr. Ramazan ŐEKEROęLU, Prof. Dr. Mehmet AKDOğAN, Doç. Dr. Hayrullah YAZAR, Doç. Dr. Erdem ÇOKLUK hocalarıma ve tez örneklerimin analizine katkı sunan Sayın Doç. Dr. Nurten BAHTİYAR 'a, desteklerini her fırsatta gösteren Leyla Sevinç AVŐAR ve Dr. Esra Güler AKSOY'a, hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreçte de fedakarlıkları ve destekleriyle yanımda olan annem Birgül KARAKULLUKÇU'a, babam Nihat KARAKULLUKÇU'a ve Canım kardeşlerime, Can eşim Samet SAVAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez projemin gerçekleşmesi sürecini destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: 2023-19-43-29

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
EKLER DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VİTAMİN D: TANIM VE YAPISI.....	2
2.2. D VİTAMİNİN KAYNAKLARI.....	3
2.3. VİTAMİN D: SENTEZ VE METABOLİZMASI.....	4
2.4. D VİTAMİNİ SENTEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	5
2.4.1. Güneş Zirve (Zenit) Açısı	6
2.4.2. Mevsim	6
2.4.3. Enlem.....	6
2.4.4. Atmosfer Özellikleri	6
2.4.5. Güneş Alan Cilt Yüzeyi	7
2.4.6. Güneş Koruyucular	7
2.4.7. Obezite.....	7
2.4.8. Kültür, Giyim ve Yaşam Tarzı	7
2.4.9. Yaşlanma.....	7
2.4.10. İlaç Etkileşimleri.....	8
2.4.11. Sigara ve Alkol Kullanımı	8
2.4.12. Yükseklik	8
2.4.13. Fiziksel Aktivite.....	8
2.5. D VİTAMİNİN İNSAN VÜCUDUNDAKİ FONKSİYONU	9
2.6. VİTAMİN D: MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI	9

2.7. D VİTAMİNİ İLE ESER ELEMENTLERİN İLİŞKİSİ	10
2.7.1. Çinko (Zn).....	10
2.7.2. Bakır (Cu)	11
2.7.3. Selenyum (Se).....	12
2.7.4. Demir (Fe).....	12
2.7.4.1. Demir eksikliği anemisi (DEA).....	14
2.7.4.2. D vitamini ve Demir metabolizmaları arasındaki ilişkisi	15
2.8. D VİTAMİNİ İLE İLGİLİ HASTALIKLAR	17
2.8.1. Kanserler.....	17
2.8.2. Otoimmün Hastalıklar.....	17
2.8.3. Kardiyovasküler Hastalıklar	17
2.8.4. Obezite	17
2.8.5. Nörodejeneratif Hastalıklar.....	18
2.9.İndüktif Eşlenmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi(ICP-OES)	18
2.9.1. ICP-OES Cihazı.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ.....	20
3.1.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri.....	20
3.1.2. Veri Toplama Araçları	20
3.1.3. Çalışma Grubunun Seçilmesi.....	20
3.1.4. Araştırmada Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	20
3.1.5. Araştırmada Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	21
3.2. SERUM VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ.....	22
3.2.1. Vitamin D Ölçümü İçin Örnek Toplanması	22
3.2.2. Serum 25-(OH)D ₂ -D ₃ Düzeylerinin HPLC Yöntemi ile Tayini.....	22
3.3. SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ	22
3.3.1. Ölçümde Kullanılan Kitler ve Kimyasallar	22
3.3.2. Cihazlar ve Malzemeler	23
3.3.3. Analizlerin Yapılışı.....	23
3.4. SERUM HEPsİDİN VE ERİTROPOETİN DÜZEYLERİNİN ELİSA İLE ÖLÇÜMÜ.....	26
3.4.1. Örneklerin Hazırlanması.....	26

3.4.2. Standartların Hazırlanması	26
3.4.3. Yıkama Solüsyonu	27
3.4.4. Assay Prosedürü.....	27
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. HEMOGRAM SONUÇLARI	30
4.2. KAN BİYOKİMYA SONUÇLARI.....	33
4.3. ESER ELEMENTLER	34
4.3.1. Eser Element Ölçüm Sonuçları.....	34
4.3.1.1. Demir (Fe).....	34
4.3.1.2. Selenyum (Se).....	35
4.3.1.3. Çinko (Zn)	35
4.3.1.4. Bakır (Cu).....	35
4.4. ESER ELEMENTLER İLE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ KORELASYON	37
4.5. UNİVARIATE ANALİZ (TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ).....	38
4.6. SERUM HEPİDİN VE ERİTROPOETİN SONUÇLARI	38
4.6.1. Hepsidin Sonuçları.....	38
4.6.2. EPO Sonuçları.....	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR VE SİMGELER

1,25(OH)D	: Kalsitriol
24,25(OH)₂ D	: 24,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)D₂	: Ergokalsiferol
25(OH)D₃	: Kolekalsiferol (kalsidiol)
7-DHK	: 7-dehidrokolesterol
BASO	: Bazofil
Cu	: Bakır
CYP24A1	: 24-hidroksilaz enzimi
CYP27B1	: 1 α -hidroksilaz enzimi
CYP3A4	: 24-25 Hidroksilaz enzimi
DBP	: D Vitamini Bağlayıcı Proteini
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
EOS	: Eozinofil
Fe	: Demir
FGF23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
http	: Hem-Taşıyıcı Protein
I	: İyot
ICP	: İndüktif Eşleşmiş Plazma
IR	: İnterquartil Range
IRP-1 ve IRP-2	: Demire Cevap Veren Protein 1 ve 2
IS	: Internal Standart
IU	: Biyolojik ünite
LYM	: Lenfositler
MCHC	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Mean Corpuscular Volume
mg	: Miligram

mL	: Mililitre
MONO	: Monosit
MS	: Kütle Spektrometrisi
NEU	: Nötrofiller
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
OES	: Optik Emisyon Spektrometresi
P	: Fosfor
P	: İstatistiksel Anlamlılık Düzeyi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PLT	: Platelet
PTH	: Paratiroid hormon
r	: Korelasyon katsayısı
RBC	: Kırmızı kan hücresi (Eritrositler)
SD	: Standart sapma
Se	: Selenyum
Sn	: Saniye
SZA	: Güneş Zenit Açısı
TDDK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
UIBC	: Doymamış demir bağlama kapasitesi (Unsaturated Iron Binding Capacity)
UVB	: Ultraviole B
VDBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	: Vitamin D reseptörü
VDRE	: Vitamin D Reseptör Elementi
WBC	: Beyaz kan hücresi (white blood cell)
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Vitamin D halkası yapısı.....	2
Şekil 2.2. A. Bitkisel kaynaklı ergosterolden ergokalsiferol oluşumu; B. 7-dehidro- kolesterolden hayvansal kaynaklı kolekalsiferol oluşumu.....	3
Şekil 2.3. Vitamin D metabolik yolları ve kaynakları.....	4
Şekil 2.4. D3 vitamini sentezi, aktivasyonu ve katabolizması.....	5
Şekil 2.5. D vitamini ve demir metabolizması.....	16
Şekil 2.6. ICP-OES cihazının şeması.....	18
Şekil 3.1. Ölçüme ait Zn kalibrasyon grafiği.....	24
Şekil 3.2. Ölçüme ait Cu kalibrasyon grafiği.....	25
Şekil 3.3. Ölçüme ait Fe kalibrasyon grafiği.....	25
Şekil 3.4. Ölçüme ait Se kalibrasyon grafiği.....	26
Şekil 3.5. Hepsidin ve Eritropoetin düzeylerinin ölçüm standartların hazırlanması..	27
Şekil 3.6. Hepsidin standart konsantrasyon ve absorbans değerleri ve grafiği.....	28
Şekil 3.7. EPO standart konsantrasyon ve absorbans değerleri ve grafiği.....	29
Şekil 4.1. Eser elementlerin eksiklik, yetmezlik ve kontrol gruplarında Mean ve standart sapmaları.....	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 3.1. ICP-OES ölçümünde seçilen dalga boyları.....	23
Tablo 3.2. Elementlere ait standart değerler.....	24
Tablo 4.1. Hemogram sonuçları.....	30
Tablo 4.2. Kadınlar için One Way ANOVA tablosu.....	31
Tablo 4.3. Erkekler için One Way ANOVA tablosu.....	31
Tablo 4.4. Kadınlar için Post-Hoc Tukey sonuçları.....	32
Tablo 4.5. Kadınlar için Kruskal Wallis Sonuçları.....	32
Tablo 4.6. Erkekler için Post-Hoc Tukey sonuçları.....	33
Tablo 4.7. Erkekler için Kruskal Wallis sonuçları.....	33
Tablo 4.8. Değerlendirmeye alınan bazı kan biyokimyası parametreleri.....	34
Tablo 4.9. Eser elementlerin grup ortalamalarının ANOVA ile analiz sonuçları.....	36
Tablo 4.10. ANOVA ile farklı eser elementlerin Tukey ile ileri analizi.....	37
Tablo 4.11. D vitamini ile ölçülen eser element düzeyleri arasındaki ilişki.....	37
Tablo 4.12. Tek değişkenli varyans analiz sonuçları.....	38
Tablo 4.13. Epo ve Hepsidin sonuçları.....	39

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan Etik Kurul Onayı..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**



ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Vitamin D, kemik metabolizmasındaki önemli rolünün yansısı son yıllarda kanserler, kardiyovasküler hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiş vitamindir. Eksikliği tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Eser elementler insan vücudunda, önemli biyolojik süreçlerde fonksiyon yaparlar. D vitamini metabolizması ve etki mekanizmasının pek çok basamakta eser elementlerin metabolizma ve etki mekanizmaları ile kesiştiği bilinmektedir. Bu mekanizmalara ışık tutabilmek için çalışmamızda D vitaminin demir, çinko, bakır, selenyum gibi eser elementlerle ilişkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: D vitamini düzeylerine göre eksiklik yetersizlik ve kontrol grubu olarak ayırdığımız hasta gruplarında ICP-OES yöntemi ile serum eser elementleri ölçülmüştür. Ayrıca demir eksikliğini değerlendirmek için kan sayımı parametreleri ve demir eksikliği ile ilişkili kan biyokimyası parametreleri rutin oto analizörlerle çalışılmıştır.

BULGULAR: I. grup: D vitamini (<20 ng/ml) eksikliği olan); II. grup D vitamini yetersizliği (20-30 ng/ml); III. grup D vitamin düzeyleri normal (30-110 ng/mL) (kontrol) olarak ayrıldı.

Eser elementlerden Cu gruplar arasında anlamlı fark göstermezken Fe, Zn, Se, bu gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gösterdi. HTC ve MCHC; erkeklerde HB, HTC ve MCHC parametreleri anlamlı fark gösterdi. Kadın ve erkeklerin her ikisinde de ferritin değerleri gruplar arasında anlamlı fark gösterdi.

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına göre çinko ve demir düzeylerinin D vitamini düzeyleri ile yakından ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu hem D vitamininin eser elementlerin homeostazisinde yer almasından kaynaklanabileceği gibi, aynı zamanda eser elementlerin D vitamini metabolizmasında anahtar noktaları kontrol ediyor olmasından da kaynaklanabilir. Bu kompleks mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Demir ilişkisi, Eser elementler, ICP-OES yöntemi, Vitamin D, Vitamin D eksikliği/yetmezliği.

SUMMARY

Vitamin D Deficiencies in Iron and Other Relationship with Trace Elements

INTRODUCTION: In addition to its important role in bone metabolism, Vitamin D has been associated with chronic diseases such as cancers, cardiovascular diseases and autoimmune diseases in recent years and its deficiency is a major health problem worldwide. In the human body, trace elements function in important biological processes. It is well known that vitamin D metabolism and action mechanisms share some intersection with those of trace elements. In order to shed light on these underlying mechanisms, we planned to investigate the relationship between vitamin D and trace elements such as iron, zinc, copper and selenium.

MATERIALS AND METHODS: Serum trace elements were measured by ICP-OES method in the patient groups divided into deficiency and control groups according to vitamin D levels. In addition, blood count parameters to assess iron deficiency and blood biochemistry parameters associated with iron deficiency were studied with routine auto analyzers.

RESULT: Group I: vitamin D deficient (<20 ng/mL); group II: vitamin D insufficient (20-30 ng/mL); group III: normal vitamin D levels (30-110 ng/mL) (control). Among the trace elements, Cu showed no significant difference between the groups, while Fe, Zn, Se showed statistically significant difference between these groups. HTC and MCHC in women and HB, HTC and MCHC in men showed significant difference. Ferritin in both men and women showed significant difference between the groups.

CONCLUSION: The results of our study indicate that zinc and iron levels are closely related to vitamin D levels. This may be due both to the involvement of vitamin D in the homeostasis of trace elements, but also to the fact that trace elements control key points in vitamin D metabolism. Further studies are needed to elucidate these complex mechanisms.

Keywords: Iron relationship, Trace elements, ICP-OES method, Vitamin D, Vitamin D deficiency/insufficiency.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutta temel etkisi kemik ve kalsiyum dengesini korumak olan D vitamini hem yağda çözünen bir vitamin hem de steroid hormon olarak etki gösterir. D vitamini eksikliğinin çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteoporoza neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Ancak son yıllarda, D vitaminin, kalp damar hastalıkları, kanserler, serebro-vasküler hastalıklar metabolik sendromlar, infeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıkların dahil birçok hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (Fidan ve ark 2014).

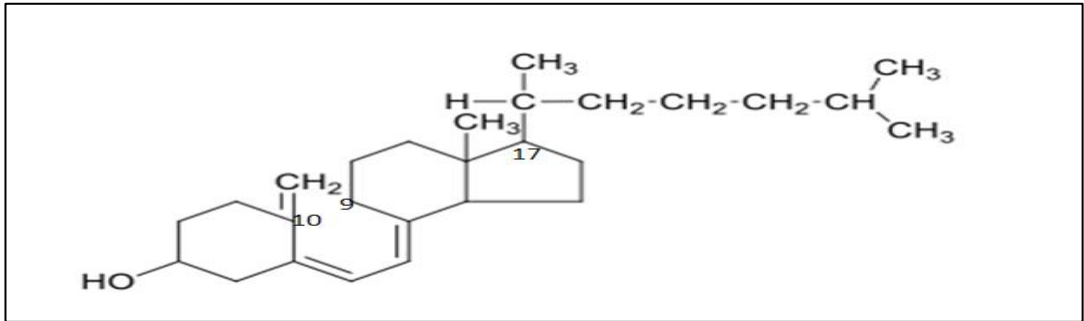
Küresel bir salgın olarak değerlendirilen D vitamini eksikliğinin, yaklaşık 1 milyara yakın kişide görüldüğü tahmin edilmektedir. Kuzey Asya ve Ortadoğuda D vitamini eksikliğine en yaygın olarak rastlanmaktadır. Ülkemizde de görece sık görülmektedir. Bir çalışmada iç hastalıkları polikliniğine başvuran ancak herhangi bir hastalık tespit edilemeyen bir grupta, bu vitamin eksikliğinin yaklaşık 74% olduğu rapor edilmiştir (Serinkan ve ark 2016). Bu çalışmada, ülkemizin iklim koşullarının bol güneşli olmasına rağmen görece sık karşılaşılan D vitamini eksikliği/yetersizliğinin bakır, çinko, selenyum ve demir gibi eser elementlerle ilişkisini belirlemeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN D: TANIM VE YAPISI

Vitamin D halka yapısı 5-6 ve 7-8. karbonları arasında iki çift bağ içerir. 9-10. karbonlar arası halka yapısı açılmıştır. On yedinci karbonuna eklenmiş 8-9 karbonlu yan zincir ile birlikte toplamda 25 karbondan oluşan bir steroid türevidir. D vitaminin halka yapısı Şekil 2,1’de gösterilmiştir (Akkoyun ve ark 2014).

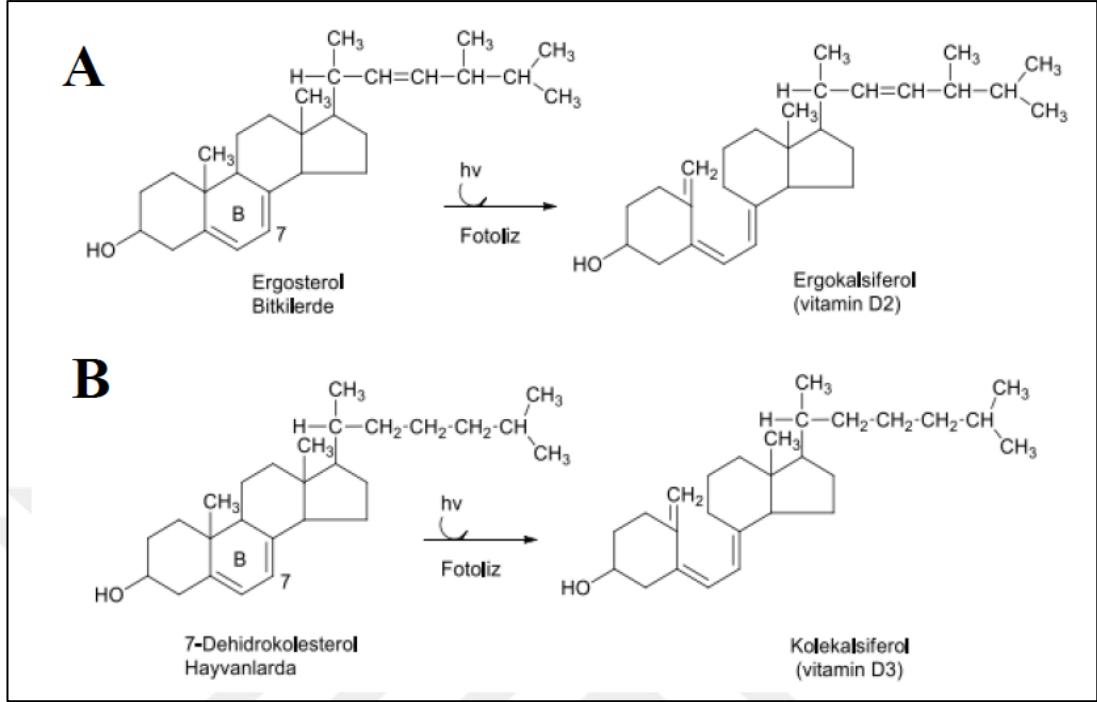
D vitamininin pro-hormonu, ergokalsiferol (vitamin D₂) bitkisel kaynaklı; kolekalsiferol (vitamin D₃) ise hayvansal kaynaklıdır. Her ikisi benzer yolla metabolize oldukları için vitamin D olarak ortak isimlendirilirler (Rucker 2001). UV (ultraviyole) ışının etkisiyle, ergosterol’den ergokalsiferol (vitamin D₂) ve 7-dehidrokolesterolden ise kolekalsiferol (vitamin D₃) sentezlenir. Vitamin D₂, C22 ile C23 arasında bir çift bağa ve C24 metil grubuna sahip olduğu için D₃ vitamininden farklıdır. Bundan dolayı D₂’nin biyolojik etkinliğinin D₃’ten 3-10 kat daha azdır.



Kaynak: Akkoyun ve ark 2014.

Şekil 2.1. Vitamin D halkası yapısı.

Vitamin D endojen üretimi, deride 7- dehidrokolesterol’ün ultraviyole ışınların etkisiyle kolekalsiferol (vit D₃)’e dönüştürülmesi ile başlar. Ancak vitamin D aktif formuna çevrilmesi için ilk olarak 25-hidroksilaz enzimi ile karaciğerde 25-hidroksikolekalsiferole (25-OH D₃) ve sonra 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla böbreklerde 1,25 dihidroksikolekalsiferole [1,25(OH)₂D₃] dönüştürülmesi gerekmektedir (Sevinç 2018). Son söylenen vücutta vitamin D’nin aktif formudur.

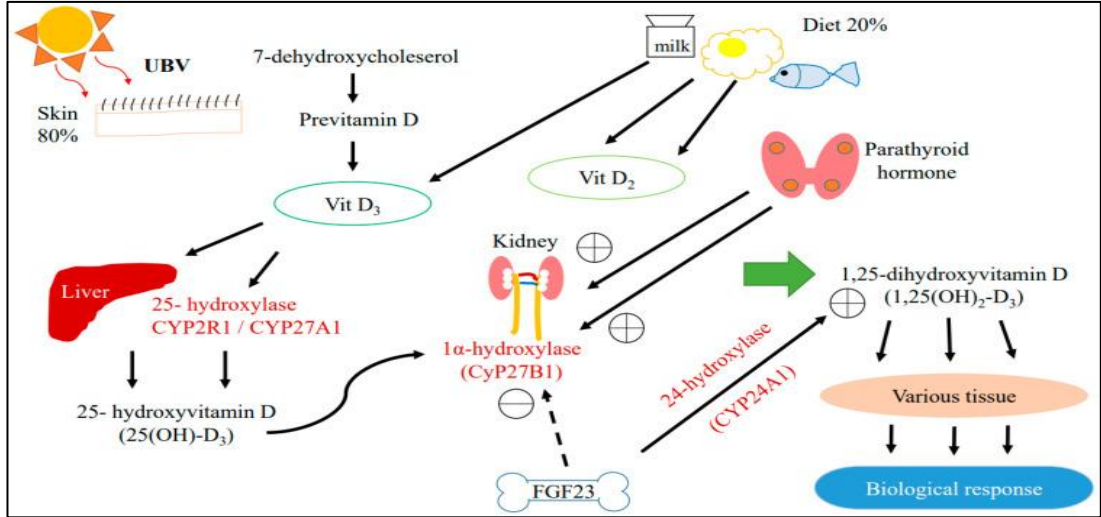


Kaynak: Akkoyun ve ark 2014.

Şekil 2.2. A. Bitkisel kaynaklı ergosterolden ergokalsiferol oluşumu; B. 7-dehidrokolesterolden hayvansal kaynaklı kolekalsiferol oluşumu.

2.2. D VİTAMİNİN KAYNAKLARI

Güneş ışığı D vitaminin en mühim kaynağıdır. Normalde vitamin D sentezinin yaklaşık %90-95'i güneş ışınlarının etkisiyle olur (Yüzügülen ve Erdoğan 2020). Ayrıca besinsel kaynaklardan da D vitamini alınmaktadır (Şekil 2.3). Balıktan elde edilen karaciğer yağının ve yağlı balık türlerinin (somon, uskumru, ringa balığı, sardalya vb.) D vitamini içeriği yüksektir (Akkoyun ve ark 2014). Ayrıca Vitamin D yumurta sarısı, tereyağı, karaciğer gibi hayvansal besinlerden; vitamin D₂ ise maydanoz, yulaf gibi bitkisel kaynaklı besinlerden alınmaktadır. D vitamini anne sütünde de vardır ancak yaklaşık 10-60 UI/L gibi değerler yetersiz miktardadır.



Kaynak: Huang ve ark 2023.

Şekil 2.3. Vitamin D metabolik yolları ve kaynakları.

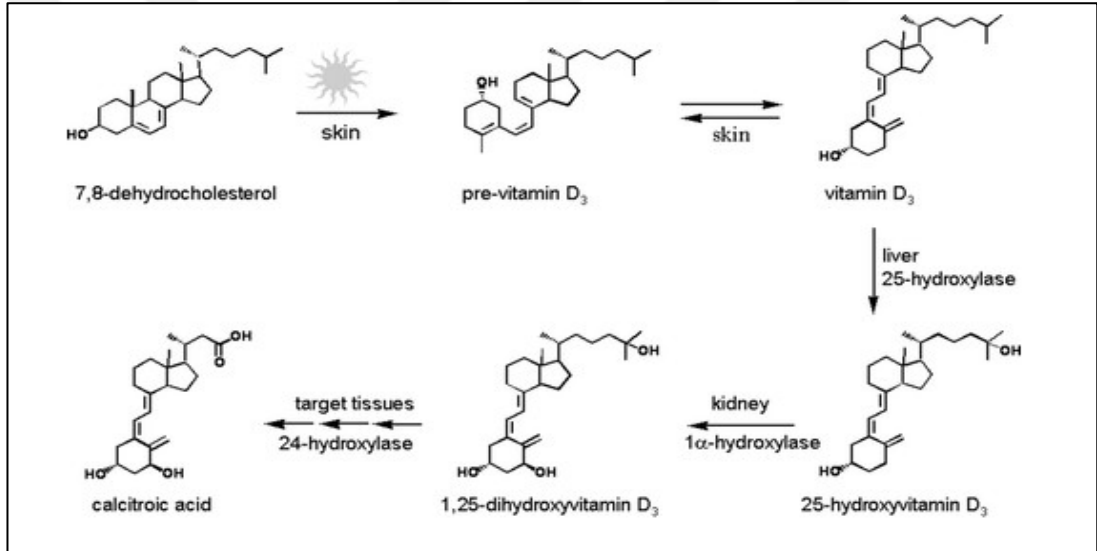
2.3. VİTAMİN D: SENTEZ VE METABOLİZMASI

Vitamin D vücuttaki biyolojik ve fizyolojik süreçlerin aktivitesi için benzer reseptörlerine bağlanmadan önce biyolojik olarak metabolize edilmesi gereken bir prohormondur (Jeon and Shin 2018).

Besinsel kaynaklı D vitamini duodenumdan ve jejunumdan yağ emilimine paralel olarak emildikten sonra lenfatik kanallarda taşınır ve karaciğerde depolanır. Hem diyetle alınan hem de deride sentezlenen D vitamini formları, Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) aracılığıyla hedef dokuya iletilir (Prosser ve Jones 2004).

Endojen sentezde ilk olarak cildin UV ışınlarına maruz kalmasıyla, 7-dehidrokolesterolün C9-10 arasındaki bağların yıkılması ile provitamin D₃'e fotolitik dönüşüm sağlanır (Dusso ve ark 2005). D vitamininin, D₂ ergokalsiferol ve D₃ kolekalsiferol formları, iki kez hidroksilasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif hale geçer. Diyet veya endojen kaynaklı D vitamini VDBP bağlı olarak ve ilk aktif hidroksilasyona uğrayacağı karaciğere iletilir (Owens ve ark 2018). Karaciğerde 25.karbonun 25-Hidroksilaz (CYP2R1 ve CYP27A1) ile hidroksilasyonu sonucu 25-OH D₃ oluşturulur. Böbrekte ikinci hidroksilasyon, birinci karbondan 1α-hidroksilaz

(CYP27B1) enzimi ile hidroksillenerek gerçekleşir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oluşur. Böylece vitamin D aktif formuna çevrilmiş olur. Yarılanma ömrü 4-6 hafta olan 25-OH D_3 biyolojik olarak inaktif depo formunu temsil eder ve plazmada konsantrasyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ den 1000 kat kadar yüksektir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamininin yarı ömrü ise 6-8 saattir. Sentezinde 1-alfa hidroksilaz enzimi, hız kısıtlayıcı basamaktır. Kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktör-23 (FGF-23) gibi faktörler bu enzimi etkileyen faktörlerdir (Holick 2003_a). D Vitamini inaktif forma çeviren enzim 24-hidroksilazdır (Şekil 2.3). 1α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz enzim aktiviteleri arasındaki denge $1,25$ Kalsitriol düzeyini belirler (Şekil 2.4), (Gil ve ark 2018; Chang & Lee 2019; Gabaj ve ark 2020).



Kaynak: Dusso ve ark. 2005.

Şekil 2.4. D_3 vitamini sentezi, aktivasyonu ve katabolizması.

2.4. D VİTAMİNİ SENTEZİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezi çeşitli biyokimyasal faktörlere bağlıdır. Bu faktörler: enlem ve yükseklik, Zenit Açısı (SZA), UV radyasyonu, atmosferik özellikler, mevsim, güneş alan cilt yüzeyi, güneş koruyucular, yaşlanma, obezite, giyim- kültür ve yaşam tarzı, ilaç etkileşimleri, alkol alımı, sigara kullanımı ve fiziksel aktivite gibi faktörleridir (Mendes ve ark 2020_b).

2.4.1. Güneş Zirve (Zenit) Açısı

Güneş SZA, atmosferle yeryüzüne gelen güneş ışınlarının arasındaki dikey açıdır (Aguilar-Shea, 2021). SZA, enlem, mevsim ve günün saatinden etkilenir. Güneş tepe noktasındayken, Zenit açısı küçüldüğü için güneş ışınları kısa yoldan yeryüzüne ulaşır ve enerjisini küçük bir alana bırakır. Güneşin en tepede olduğu yaz mevsiminde bu açı en küçüktür ve bu şekilde dünyaya daha fazla UVB' nin gelmesini sağlarken kış mevsiminde ise açı ufka daha yakın olduğundan en büyük değere ulaşır ve bu da daha düşük UVB gelmesine neden olur (O'Neill ve ark 2016). UV'nin taşıdığı enerji D vitamini sentezi için önemlidir.

2.4.2. Mevsim

Ekvator'dan uzaklaştıkça ülkeleri kış aylarında UVB ışınını oldukça az almaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en yüksek D vitamini düzeylerinin yaz-sonbahar, en düşük D vitamini düzeylerinin ise kış-ilkbahar aylarında olduğu saptanmıştır (Öztürk 2023).

2.4.3. Enlem

UVB'nin miktarı, Yengeç Dönencesinin ($23^{\circ}27'$) kuzeyinde ve Oğlak Dönencesinin ($23^{\circ}27'$) güneyindeki tropiklerin dışında büyük ölçüde azaldığı bilinmektedir (Jablonski ve Chaplin, 2018). Bunun nedeni öğlen vakti yeryüzüne gelen güneş ışınlarının daha dik olmasından kaynaklanmaktadır. Yeryüzüne dik düşen güneş ışınlarının zenit açısı küçüktür ve UVB miktarı da bir o kadar daha fazladır (Mendes ve ark 2020a; Lamy ve ark 2021).

2.4.4. Atmosfer Özellikleri

UVB ışınları atmosferik koşullardan etkilenir ve ozon(O_3), bulutlar, hava kirleticileri UVB radyasyonunun dünya yüzeyine ulaşmasını engelleyerek D vitamini sentezini dolaylı olarak azaltır (Wang ve ark 2020). Hızlı sanayileşme yanı sıra kentleşme hava kirliliği oluşturarak vitamin D eksikliği oluşturabilir (Thach ve ark 2018; Yang ve ark 2021).

2.4.5. Güneş Alan Cilt Yüzeyi

Güneş ışığına dolayısıyla UV radyasyonuna maruz kalan cilt alanı ne kadar fazlaysa sentezlenen D vitamini miktarını o kadar artar. Fakat diğer yandan bu radyasyona maruz kalma, foto yaşlanma, güneş yanığı, eritem (kızarıklık) ve cilt kanserleri gibi ciltle ilgili çok sayıda soruna neden olur (Sarkar ve Gaddameedhi 2020).

2.4.6. Güneş Koruyucular

Güneş kremleri, cildi UV'nin zararlı etkilerine karşı koruma amacıyla kullanılırken D vitamini eksikliğine neden olabileceği düşünülmektedir (Libon ve ark 2017; Passeron ve ark 2019; Bennett ve Khachemoune 2020).

2.4.7. Obezite

D vitamini, yağ dokusunda depolanır ve ihtiyaç duyulduğunda depolanan kısmından daha az miktarları serbest bırakılır. Vücuttaki yağ kütlelerinin fazla olması kanda bulunan D vitamini miktarını önemli derecede azaltır.

2.4.8. Kültür, Giyim ve Yaşam Tarzı

Güneşlenme süresinin fazla olduğu ülkelerde yapılan çalışmalarda daha kapalı kıyafetler giyenlerin daha az kapalı giyinenlere göre D vitamini seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir (Cashman ve ark 2019; Dadda ve ark 2021; Al Zarooni ve ark 2022). Ayrıca Afrika'da yapılan bir meta-analiz çalışmasında kentsel alanlarda yaşayanların kırsal alanlardakilere göre, uzun süre kapalı çalışma alanlarında bulunanların açık çalışma alanlarında bulunanlara göre daha düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Sowah ve ark 2017; Coppeta ve ark 2018; Divakar ve ark 2020; Mogire ve ark 2020).

2.4.9. Yaşlanma

Yaş faktörü ile beraber cildin D vitamini sentezini yitirmesi D vitamin düzeyinin azalmasına, serum PTH konsantrasyonlarının da artmasına neden olmaktadır. Bu durum kemik kırılmaları riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda yeterli güneş ışığına maruz kalan ülkelere bile ilerleyen yaşlarda D vitamini seviyelerinde azalmaya bağlı eksikliklere rastlanmaktadır (Tabrizi ve ark 2018; Okan ve ark 2022).

2.4.10. İlaç Etkileşimleri

Sitokrom P450 indükleyicisi bazı ilaçların uzun süreli kullanımı CYP3A4 (24-25 hidroksilaz) miktarını artırabilir, böylece kalsidiol ve kalsitriol seviyelerini düşürerek D vitamini yetersizliği/eksikliğine neden olabilir (Chang ve Lee 2019; Zayny ve ark 2019; Junges ve ark 2020; Ustaoglu 2020; Siniscalchi ve ark 2020; Ramasamy 2020; Mumena ve ark 2021; Wakeman 2021; Zhang ve ark 2021_a).

2.4.11. Sigara ve Alkol Kullanımı

Sigaranın, paratiroid bezini çalışmasını etkileyerek kalsiyum emiliminin azalmasına neden olduğu kanıtlanmıştır. Alkol tüketiminin de D vitamininin serum konsantrasyonlarını azalttığına dair çalışmalar vardır. Fakat bu çalışmalar birbiriyle çelişen sonuçlar bildirmektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Mousavi ve ark 2019).

2.4.12. Yükseklik

Yüksek rakımlarda atmosfer tabakası daha incedir ve UVB'nin alması gereken mesafe daha kısa olduğundan yüzeye ulaşan UVB miktarı daha fazladır. Rakımdaki her 300 m artış için yüzeye ulaşan UVB miktarının %4 arttığı bilinmektedir. Ancak yüksek rakımlarda yaşayan popülasyonların hava şartlarından dolayı kalın giysiler giymesi ve kapalı alanda daha fazla vakit geçirmeleri D vitamini düzeylerinin düşük olmasına neden olabilmektedir (Hirschler ve ark 2019; Beer ve ark 2020).

2.4.13. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite, dokularda depolanan D vitamini metabolitlerinin salınımını veya hedef dokular tarafından kullanımını düzenleyerek dolaşımdaki D vitamini düzeylerini etkileyebilir. D vitamini, kas hücrelerinde kalsiyumun alınımı ve düzenlenmesini, kas gücü ve kas kasılma aktiviteleri için önemli olan protein sentezini ve kasta kalsiyum ve fosfat taşınmasını teşvik eder. Gebeler üzerinde yapılan çalışmalarda egzersizin D vitamini durumunu olumlu yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (Agostini ve ark 2018; Gustafsson ve ark 2019; Zhang ve Cao, 2022_b).

2.5. D VİTAMİNİN İNSAN VÜCUDUNDAKİ FONKSİYONU

D vitamini endokrin sistemin önemli bir bileşeni olarak Parathormon ve Kalsitonin ile birlikte kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde fonksiyon yapar. D vitamini ince bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır; ince bağırsak ve böbrekte fosfor geri emilimini uyarır (Çiftçi 2013). Aktif form $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, D vitamini etkisini oluşturmak üzere D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanır. VDR, D vitaminin tüm formları arasında $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ molekülüne bağlanma ilgisi en yüksek olanıdır. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün VDR'ye bağlanması ile hem D vitamini kontrolündeki kemik ve kalsiyum metabolizması düzenlenir hem de hücre döngüsü, diğer hormonal sistemler ve bağışıklık sistemi ile ilişkili genlerin sentezi düzenlenir. Sonuçta plazma kalsiyum ve fosfor homeostazisi sağlanır (Deeb ve ark 2007).

VDR'yi aktive veya inhibe eden bazı anahtar enzimler vücutta yaygın olarak bulunur. Bu da vitamin D'nin vücutta birçok hücrede fonksiyonda etkisinin olduğunu gösterir (Bouillon ve ark 2008). D vitamini reseptörüne sahip dokulara örnek olarak kemik doku hücreleri, beyin ve özellikle hipofiz, prostat bezi, tiroit bezi, lenfositler ve mononükleer hücreler, meme, kolon, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, gibi birçok doku ve organ sayılabilir (Valdivielso ve Fernandez 2006).

2.6. VİTAMİN D: MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI

D vitamininin $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ formu, Vitamin D reseptörü için ligand görevi yapar. Bu reseptör, steroid hormon reseptör ailesinin bir üyesidir (Walter 1992). $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'nin etkilerinin tümü olmasa da çoğunluğu VDR'ler aracılığı ile gerçekleşir (Bikle 2020). D vitamini reseptörü, miktarları değişken düzeylerde de olsa pekçok hücrede bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. İlk önce bağırsakta tanımlanmış olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda aranılan tüm dokularda bulunmuştur (Stumpf ve ark 1979). Dokulardaki varlığının bu kadar fazla olması D vitamininin VDR aracılığıyla birçok hücrede süreci etkilemesine neden olmuştur. Yakın tarihli bir çalışmada, VDR'nin hedef geni tanımlanmıştır (Saccone ve ark 2015). VDR nin çeşitli dokulardaki klasik olan ve klasik olmayan etkilerinin

araştırılması için CYP27B1 ve CYP24A1 (Bikle 2014) gibi D vitaminini metabolize eden anahtar enzimlerle birlikte çok sayıda çalışma yapılmıştır (Sirajudeen ve ark 2019). VDR kalsiyum ve fosfat homeostazını düzenleyen dokularda da ön plana çıkmıştır.

2.7. D VİTAMİNİ İLE ESER ELEMENTLERİN İLİŞKİSİ

Mineral ve eser elementler vücutta doku ve organlarda bulunma düzeylerine ve günlük alınması gerekli olan miktarlarına göre “Mikro Elementler” olarak tanımlanabilir. Demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se) gibi elementlerden oluşur ve bunların vücutta ihtiyaç duyulan miktarları 50 mg’ın altındadır. Eser elementler, insan vücudundaki birçok fizyolojik ve biyolojik reaksiyonların süreci için gereklidir. Özellikle embriyonik süreçte görülen büyüme ve gelişme dönemlerindeki önemi tartışılmazdır. Bu metallerin enzimlerin kofaktörü olarak fonksiyon yapma, hücresel sinyal yollarına katılma, proteinlere bağlanarak protein katlanmasına yardımcı olma ve proteinlerin işlevinde yapısal düzenleyici olarak kullanılma gibi birçok önemli görevi yerine getirirler (Al-Dagri ve ark 2022).

2.7.1. Çinko (Zn)

Çinko büyüme-gelişme için gerekli olan bir element olarak vücutta önemli fonksiyonları yerine getirir. DNA ve RNA sentezinde, enzimatik reaksiyonlarda enzimin kofaktörü olma, hormonların depolanması ve salınımı, görme, büyüme ve gelişme, kan pıhtılaşması gibi birçok metabolik süreçte etkinliği bilinmektedir (Baltacı 2018). DNA sentezinde polimeraz enzimin aktivitesi Zn zorunludur ve Zn eksikliğinde, DNA sentezi olumsuz etkilendiği için büyüme ve gelişme geriliği oluşur (Akdeniz 2016). Çinko proteinlerin yapısına girer ve enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır. Böylece moleküler etkileşimlerde fonksiyon yapar (Maret 2017). Zn bağışıklık sistemi hücrelerinin sentezi için de önemlidir ve Zn eksikliğinde, fagositoz, sitokin üretimi, makrofajların, T ve B lenfosit hücrelerinin fonksiyonları etkilenmektedir. Bunun yanı sıra hücre içindeki metabolik olaylar sırasında serbest radikaller oluşur ve bunlar dokuyu hasar verir. Oysa Zn antioksidan

özelliği sayesinde bu hasarın giderilmesinde görev alır (Önal 2020; Read ve ark 2019).

Çinkonun önemli bir işlevi oksidatif stresin etkilerinin azaltılmasıdır. Özellikle moleküllerden elektron transferini önlemesi ve organik radikalleri stabilize edici özellikleriyle organik serbest radikal reaksiyonlarını sonlandırır (Klug ve Rhodes 1998).

Oksidatif stresin etyopatogenezinde yer aldığı bilinen pek çok hastalık vardır. Ateroskleroz, serobrovasküler hastalıklar, kanser nörodejeneratif hastalıklar ve yaşlanma bunların arasındadır (Kelly ve ark 1986). Hücre içinde reaktif oksijen türlerini oluşturan önemli kaynakları: sitokrom P450 enzimleri, solunum zinciri, flavoprotein oksidazlar ve peroksizomal yağ asidi metabolizması olarak sayılabilir. Çinkonun antioksidan özelliklerine katkıda bulunan bir mekanizma NADPH oksidazı inhibe etmesiyle ilişkilidir. Bu enzim plazma membranda, yer alır, elektron vericisi olarak NADPH'ı kullanır. Bu şekilde oksijenden süperoksit radikali üretimini katalizler. Bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz O_2' nin H_2O_2 'ye dönüşümü katalizler ve hem bakır hem de çinko içerir. Çinko metalotioninlerin üretiminde de yer alır. Bu da "mükemmel bir OH kovucu" olarak bilinir. Demir, bakır gibi iyonlar H_2O_2 'ten hidroksil radikali üretimini katalizler. Hücre membranına bağlanmada çinko hem bakır hem de demir ile yarıştığı için hidroksil radikali oluşumunu azaltır (Chevion 1988; Bhat ve Hadi 1994).

2.7.2. Bakır (Cu)

Cu önemli eser elementlerdendir ve vücut hücrelerinin hemen hemen hepsi bakırı kullanır. Hücre fonksiyonlarının stabilizasyonu için Fe ve Zn ile birlikte Cu da gerekmektedir. Çeşitli enzimatik sistemlerin temel bileşenidir. Hücresel solunum ve besin metabolizması için gereklidir. Nörotransmitter regülasyonu, kolajen sentezi ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında rol almaktadır (Dutta ve Mukta 2012). Embriyonik gelişim sürecinden yaşlılığa kadar pek çok fizyolojik süreçte, sinir ve kardiyovasküler sistemin sağlıklı işlev görmesinde bakırın önemi oldukça fazladır. Ayrıca etkili antioksidan savunma sistemin sürdürülebilirliğinde de görev almaktadır

(Alkan 2014). Redoks aktive edici diğerk bir metal bakırdır. Bu özelliği nedeniyle oksidatif stres oluşumunda fonksiyon yapar ve serbest radikal hasarında katalizör rolü oynar. Bakırın indüklediği oksidatif hasar genellikle yüksek derecede reaktif olan OH radikallerinin oluşumu ile ilgilidir ve böylece başta lipid oksidasyonu yoluyla dokularda hasara neden olur (Abdullah 2017).

2.7.3. Selenyum (Se)

İnsanlarda Se, Selenosistein'in ayrılmaz bir bileşenidir. Bu bileşen antioksidan enzimlerin fonksiyonlarda önemlidir. Selenyum, antioksidan savunma, tiroit hormonlarının oluşumu, DNA sentezi, doğurganlık ve üreme dahil önemli biyolojik fonksiyonlarda rol oynar ve organizmada çeşitli metabolitlere dönüştürülebilir. Metilselenol gibi bazıları kanserin önlenmesinde gereklidir. Normal gereksinimi karşılayacak şekilde alındığında selenyum, karaciğerk, böbrek, testisler ve tiroit gibi organlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Selenyum vücut havuzunun en önemli kısmı (%40- 50) iskelet kası tarafından oluşturulur (İbrahim ve ark 2011). Bu elementin eksikliği çoğunlukla beslenme bozukluklarından kaynaklanır. Ayrıca barsak fonksiyon bozuklukları önemli bir eksiklik nedenidir. Genelde topraklarda selenyum eksikliği besin maddelerinde selenyumun daha az olmasına ve bunlarla beslenenlerde selenyum düşük olmasına neden olur. Kas ağrısı ve zayıflığı, tırnak yataklarının beyazlaşması, deri-saçta pigment azalması gibi semptomlar selenyum eksikliğini düşündürür (Pedrosa ve ark 2021).

2.7.4. Demir (Fe)

Fe, biyolojik yaşam için gerekli olan bir mikro elementtir. Kan hemoglobininin oksijen taşıma özelliği için gereklidir. Aynı zamanda çeşitli enzimlerin işleyişi için gereklidir. Fe elementi tüm vücut hücrelerinde bulunur. DNA, RNA ve protein sentezine katılır, elektron transportu, hücre solunumunda yer alır.

Fe 'nin oksidasyon ve redüksiyon(redoks) yeteneği yüksek geçiş elementidir. Bu nedenle vücutta kolayca diğerk ferröz-Fe⁺² ve ferrik-Fe⁺³ formları arasında dönüşebilir (Eid ve Arab 2017). Dolaşımında demir, ferrik formunda transferine bağlı olarak taşınır ve ferritine bağlı olarak depolanır. Her bir ferritin molekülü 4500 demir

atomunu bağlayabilir ve enzimatik aktivitesiyle bu demir atomlarını ferroz forma çevirerek saklar. İnsan vücudunda demirin önemli bir miktarı eritrositlerde bulunurken geri kalanı karaciğer ve dalak makrofajlarında depolanır. Bunun dışında Fe, miyoglobin sitokromlar gibi bazı proteinlerin bileşiminde bulunur (Soleiman ve ark 2017).

Yiyeceklerle alınan demir duodenum ve proximal jejunumdan emilir. Sindirim sisteminde, yiyeceklerle alınan demir ya organik kaynaklardan gelen hem-demiri şeklindedir ya da inorganik-Fe şeklindedir. Hem- taşıyıcı protein 1, ferröz formdaki hem-demirini duodenal enterosite taşır. Ferrik formdaki hem-dışı inorganik demir ise membrana bağlı redüktaz sistemlerle (ferrereduktaz, duodenal sitokromB) ferroz forma çevrildikten enterositlere alınır. Hem-Fe ve hem-dışı inorganik Fe her ikisi de divalent metal transporter-1 (DMT-1) ve hem-taşıyıcı protein (HPT1) gibi spesifik yolları kullanarak absorbe edilir. Hücre içinde ferritin molekülüne bağlı olarak depolanabileceği gibi ihtiyaç durumunda enterositlerin bazolateralinden ferroportin (FPN1) aracılığıyla geçerek kanda transferrine bağlı taşınır. Karaciğerden sentezlenen Hepsidin duodenal demir emilimini sıkı şekilde kontrol eden bir proteindir. Hepsidin varlığında, ferroportin hücre içine alınarak yıkılır dolayısıyla enterositlerden eksport edilemez. Tersine Hepsidin düzeyi düşükse hücre duvarında ferroportin varlığı devam ettiği için demirin enterositlerden geçişi devam edecektir (Abramowski ve ark 2014).

Enterositlerden absorbe edilen demirin yanısıra vücutta makrofajlarda ve hepatositlerdeki demir sürekli geri dönüşümdedir. Demirin selüler hemostazisi IRP-1 ve IRP-2 (Demire cevap veren protein 1 ve 2) tarafından sıkı bir şekilde korunur. IRP'ler demir alımı, deposu, kullanımı ve eksportu ile ilişkili genlerin IRE'lerine (demire cevap veren element) bağlanır ve bu yolla ilişkili proteinlerin sentezinin ince ayarını kontrol eder. Örneğin demir eksikliği durumunda ferritin sentezini bloke ederken demir fazlalığında ferritin sentezini artırır.

Fe eksikliği demirin kofaktör olarak bulunduğu reaksiyonlarda, demir içeren enzim ve proteinlerin işlevlerinde azalmaya neden olur. Yani oksidatif solunum ve enerji gerektiren olayların etkinliği azalır. Bu mitokondriyal fonksiyonlar, nükleik asit

biyosentezi gibi pek çok metabolik yolun aksamasına yol açar. Fe eksikliğinin en önemli sonuçlarından birisi demir eksikliği anemisidir. Bu da önemli bir halk sağlığı problemi olarak bilinir.

2.7.4.1. Demir eksikliği anemisi (DEA)

Demirin günlük besinsel ihtiyacı erkeklerde 1 mg, kadınlarda ise 2-3 mg kadardır (Ülkü 2001). Gebelerde ve büyüme çağındaki çocuklarda günlük ihtiyaç artar. Günlük demir kullanımının 20 mg' ı hemoglobin katabolizmasından sağlanırken geri kalan demir depolarından ya da barsaktan emilenden karşılanır. Demir eksikliği üç aşamada tanımlanır:

- Birinci basamak vücudun ihtiyacını emilen demirin karşılayamamasından kaynaklanır. Ortaya çıkan açık demir depolarından karşılanır. Bu aşamada serum demir konsantrasyonu, total demir bağlama kapasitesi normal düzeylerde tespit edilir. Eritrosit morfoloji ve indeksleri normaldir.
- Eritropoez ikinci aşamadır. Bu basamakta artık demir depoları tükenir. Buna bağlı olarak serum demiri de düşmeye başlar. Bütün bunlar total demir bağlama kapasitesine artış olarak yansır. İlik demir depolarının durumu ferritin düzeyleri ölçülerek değerlendirilir. Genellikle Transferrin satürasyonu 15-20%' lerin altına kadar düştüğünde, Hb sentezi de aksamaya başlar ve eritrosit morfolojisi ve indekslerinde demir eksikliğine özđü değişiklikler görülür.
- Üçüncü aşamada hipokromik mikrositik eritrositlerin görüldüğü tipik anemi bulguları ortaya çıkar (Ercan 2017).

Dünya sağlık örgütüne göre kan hemoglobin değerlerini erkekte 13 g/dl ve kadında 12 g/dl'nin altında ise anemi olarak tanımlanır (Güzelçiçek ve Demir 2019). Genellikle tam kan sayımı, perifirik yayma, retikülosit sayımı ve serum demir indeksleri ile değerlendirilir. Mikrositik hipokromik eritrositler ve düşük demir depoları ile karakterize olan klinik tablo MCV (mean corpuscular volume) 80–100 fL

normal değerlerinden ve MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) 320–360 g/l normal değerlerinden düşük bulunur. Bu değerler sırasıyla eritrositlerin mikrositik ve hipokromik olduğunu gösterir (Bermejo ve Garcia-Lopez 2009). RDW (red cell distribution width) MCV ile birlikte eritrosit genişliklerindeki değişkenliği gösterir. Demir eksikliği anemisi durumunda normal referans aralığı 11–14% değerlerinin üzerinde çıkar ve eritrositlerin çok farklı büyüklüklerde olduğunu (anizositoz) gösterir. Çok sık olmamakla birlikte 450,000/μl üzerindeki trombosit sayıları da demir eksikliği anemisinde görülebilir.

Düşük serum demir düzeyleri (<7.1 μg/l), düşük serum ferritin düzeyleri (<30 ng/l), düşük transferrin saturasyonu (<15%), ve yüksek total demir bağlama kapasitesi (>13.1 μmol/l) değerleri görülür (Johnson-Wimbley ve Graham 2011).

2.7.4.2. D vitamini ve Demir metabolizmaları arasındaki ilişkisi

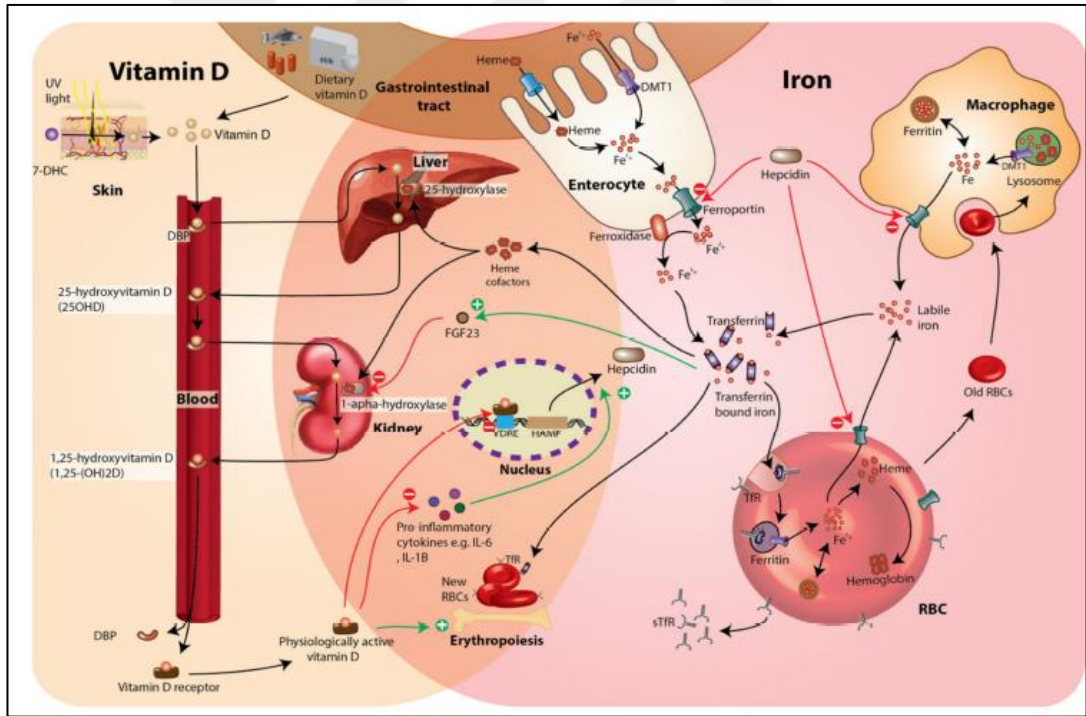
D vitamini ve demir eksiklikleri dünyada pek çok toplumu etkileyen önemli halk sağlığı problemlerindedir (Mogire ve ark 2020). Tüm yaş gruplarının %30-%50'sinde D Vitamini eksikliği vardır. Son yıllarda literatürde demir eksikliği ve D vitamini eksikliklerinin birlikte olduğu bazı çalışmalar yer almaktadır (Pektaş ve ark 2015). Buda metabolizmalarının belirli noktalarda çakıştığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği ile DEA arasında aralarında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmektedir (Blanco-Rojo ve ark 2013; Wright ve ark 2013).

Demir ve D vitamini arasındaki bağlantı yaş, diyetle alınan yağ ve kalsiyum alınımı, etnik köken, bazı hastalıklar, ilaçlar, inflamasyon, oksidatif stres gibi faktörler dikkate alınarak çalışmalara yön verilmelidir. Örneğin, D vitamini yağda çözünen bir besindir vücut yağında depolanır; bu nedenle yağ dokusu miktarı konsantrasyonunu etkileyebilir. Demir belirteci olan ferritin inflamatuvar hastalıklarda artan bir akut faz proteini ve bu durum DEA'nin yakalanmasını zorlaştırabilir (Barany 2001; Han ve ark 2013).

Demir eksikliği ve D vitamini yetersizlik ve eksikliğinin hangi noktada kesiştiği hangisinin neden hangisinin sonuç olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

İn vitro ve hayvan çalışmaları vitamin D ve demir metabolizmaları arasındaki bağlantıların oldukça kompleks olabileceğini ortaya koyuyor. Mesela 25- hidroksilaz ve 1- hidroksilaz gibi vitamin D aktive edici enzimler hem-içeren enzimlerdir ve dolayısıyla demir eksikliğinden etkilenerek aktiviteleri düşebilir ve sonuçta D vitamini yetmezliği oluşturabilir (Katsumata ve ark 2016). Terside düşünülebilir.

Yüksek vitamin D düzeyleri Hepsidin düzeylerini azaltarak demir emilimini artırabilir (Bacchetta ve ark 2014). Hepsidin temel demir metabolizmasını düzenleyici proteindir. Bacchetta ve arkadaşları 1,25(OH)₂D₃ vitamin D reseptör kompleksinin hepsidin genindeki vitamin D reseptör elementine (VDRE) bağlanmasının hepsidin transkripsiyonunu bloke ettiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda yüksek vitamin D düzeyleri IL-6 ve IL-1B gibi proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması ile ilişkilidir bu durum da demir emilimini arttıracaktır (Zughaier ve ark 2014).



Kaynak: Mogire ve ark. 2022b.

Şekil 2.5. D vitamini ve demir metabolizması.

2.8. D VİTAMİNİ İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Yapılan birçok çalışmada vücuttaki D vitamini düzeylerinin düşük olması çeşitli hastalık semptomlarını da gündeme getirmektedir. Raşitizm, Osteoporoz ve Osteomalazi D vitamini eksikliği ile tanımlanan majör tablolardır. D vitamini eksikliği çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporoz görülür (Uçan ve Delibaşı 2015). Ayrıca iskelet kaslarında $1,25(OH)_2 D_3$ vitamini için reseptörler bulunmaktadır (Holick 2006b).

2.8.1. Kanserler

Literatürde D Vitamini eksiklikleri ile bazı kanser türlerinin insidansının arttığı gösterilmektedir. Bunları arasında pankreas, kolon, prostat, akciğer kanserleri vardır. Mesela 25-OH D_3 düzeyinin artması meme kanseri riskinin anlamlı düzeyde azaltır. Yine araştırmalarda D vitamini düzeylerinin 20 ng/ml'nin altında olduğu durumlarda prostat, kolon, akciğer gibi kanserlerden ölüm oranlarının arttığı rapor edilmiştir (Rosen ve ark 2012).

2.8.2. Otoimmün Hastalıklar

Tip 1 Diyabet, Multipl Skleroz, gibi bazı otoimmün hastalıklarda D vitamini eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Pankreasta Vitamin D reseptörler beta hücrelerinden insülin salgılatır. Bundan anlaşılacağı üzere D vitamini eksikliğinde diyabet oluşma riski artar (Vranic ve ark 2019). D vitamini ile otoimmün hastalık bağlantısının mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır.

2.8.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

D vitamini vasküler hastalıkların oluşumunda rol alır. Miyokard ve damar duvarlarında VDR ve 1- α hidroksilaz aktiviteleri tespit edilmiştir. D vitamini eksiklikleri, kalp kasılmalarını artırabilir ve kalp basınç fonksiyonlarında bozulmalar oluşturabilir.

2.8.4. Obezite

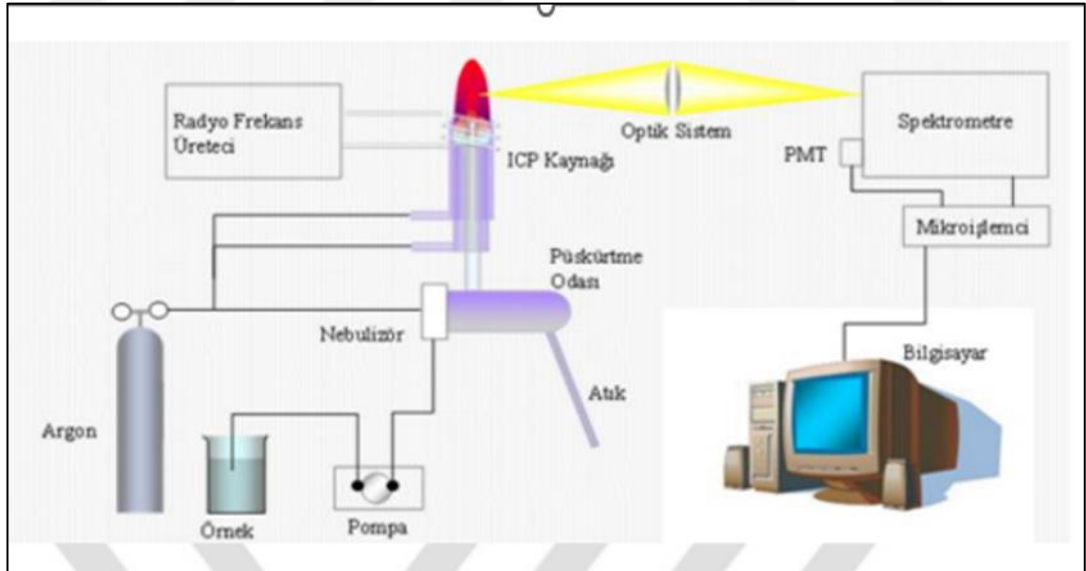
Fazla yağ dokusu, obezlerde D vitamini eksikliği riskini artırmaktadır (Vranic ve ark 2019).

2.8.5. Nörodejeneratif Hastalıklar

D vitamini düzeyi bazı nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Mesela Alzheimer, demans, bunlar arasındadır. Parkinsonlu hastalarda D vitamini eksikliği kontrole göre daha sık görülmüştür. Multipl skleroz, D vitamini ile ilişkilendirilen diğer bir nörodejeneratif hastalıktır (Evatt ve ark 2008).

2.9. İNDÜKTİF EŞLEŞMİŞ PLAZMA-OPTİK EMİSYON SPEKTROSKOPİSİ (ICP-OES)

Endüktif Eşleşmiş Plazma-(ICP), düşük konsantrasyonlardaki elementlerin ölçülmesi için örneğin, 6000-10000°K sıcaklığındaki argon plazmaya gönderilip bu plazma içinde atom ve iyonlar oluşturulduğu analitik bir yöntemdir. Plazma içinde bu atom ve iyonlar uyarılır ve ardından eski enerji seviyelerine dönerlerken karakteristik dalga boylarında ışınım yaparlar (Kamar 2016). Bu ışık şiddeti bir emisyon spektrometresi ile ölçülür ve ışık şiddeti ile numune içerisindeki elementlerin konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki vardır. Spektrometre özgün frekansları farklı dalga boylarına ayırabilme ve nicel sonuç alabilmeyi sağlar.



Kaynak: Boss and Freedon 2004.

Şekil 2.6. ICP-OES cihazının şeması.

2.9.1. ICP-OES Cihazı

ICP enerji kaynağı iç içe geçmiş arasından dakikada 10-17 mL argon gazı geçen üç kuvars borudan (torch) yapılmıştır (indüktif eşleşmiş plazma kaynağı). ICP kaynağı (4000-8000°K) argon gibi inert gazlar ile yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir gaz üretir. Çapı 2,5 cm olan en geniş borunun üst kısmında suyla soğutulan radyo indüksiyon bobini vardır. Tesla bobininden bir kıvılcım ile akıştaki argonun iyonlaşması tetiklenir. Bu şekilde ortaya çıkan iyon ve elektronlar indüksiyon bobininin oluşturduğu manyetik alan salınımlarına maruz kalırlar. Bu etkileşim ile iyonlar, elektronların akışı aynı doğrultuda çevrilir. Ortam bu akmaya karşı direnç gösterir ve sıcaklığı 10.000 OK'e yükselir (Yiğenoğlu 2007). Burada 2 ms kadar kalıp yüksek sıcaklıkla atomlaşma gerçekleşir. Yüksek sıcaklık diğer yöntemlerin sorunu olan kimyasal girişimi en aza indirir. Her bölgede Plazma sıcaklığının aynı olmaması self-absorpsiyon ve self-dönüşüm etkilerini ortadan kaldırır.

Ölçüm için numune plazmaya ulaştınca yüksek sıcaklığa sahip plazma numunede olan elementleri ayrıştırır, atomlaşma ardından uyarılma işlemlerinin gerçekleşir. Uyarılan elementler kendine has dalga boylarında ışınımaya başlar. Işınımın şiddeti numunedeki elementlerin konsantrasyonu ile orantısal ilişki gösterir. Elementlerin her biri spesifik dalga boyuyla yayılan ışık foto çoğaltıcı tüpler aracılığıyla dedekte edilir (Yiğenoğlu 2007 ve Yörük 2008).

Çalışma aralığının geniş doğrusal olması, gözlenebilme sınırının düşük oluşu, kimyasal girişimin çok aza indirilmiş olmaması, Elementler arası etkinin düşük olması, kesinlik ve doğruluğunun yüksek oluşudur.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ

3.1.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Çalışmamızda Leyla Sevinç'in Yüksek Lisans tezi (Danışman Prof. Dr. Fatma Behice Cinemre) için gönüllü bireylerden toplanmış depo kan örnekleri kullanılmıştır.

Adı geçen çalışmada çalışma grubu SAÜ Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Bizim çalışmamızda D vitamini yetersizliği (78) ve eksikliği (81) tanısı konmuş 159 D vitamini düşük hasta ile D vitamini düzeyi bakımından normal değerlere sahip 84 sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Çalışmanın örnekleri Tıbbi Biyokimya Anabilim dalının ekipmanları kullanarak toplanmış, santrifüj edilerek ayrılmış ve saklanmıştır.

3.1.2. Veri Toplama Araçları

Çalışma için SAÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.12.2022 tarih 364 sayılı karar ile etik onay alınmıştır. Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje Kodu: 2023-19-43-29).

3.1.3. Çalışma Grubunun Seçilmesi

Çalışmamızda daha önce "Vitamin D eksikliğinde vitamin D metabolizması ile ilişkili proteinlerin gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi (Etik kurul onayı: 71522473/050.01.04/223, Yüksek Lisans tezi Leyla Sevinç, Danışman Prof. Dr. Fatma Behice CİNEMRE) konulu tez projesinde yer alan gönüllü bireylerden toplanmış depo kan örnekleri kullanılmıştır.

3.1.4. Araştırmada Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Adı geçen çalışmada SAÜ Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran 20-60 yaş grubu hastalar arasında tespit edilebilen akut/kronik hastalığı olmayan bireylerin D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. D vitamini düzeyleri

20 ng/ml altında olanlar “eksiklik-Grup I”, 20-30 ng/mL arasında olanlar “yetersizlik-Grup II” ve 30 ng/mL üzerinde olanlar ise normal yani kontrol- Grup III olmak üzere ayrılmıştır.

3.1.5. Araştırmada Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Herhangi bir akut kronik metabolik, endokrin, kardiovasküler, otoimmün ve romatoloji hastalık belirtileri ve semptomları olanlar,
- Aile hikayesinde inflamatuvar barsak hastalığı olanlar,
- Madde bağımlıları,
- Pıhtılaşma bozukluğu olanlar,
- Bilinen demir eksikliği anemisi olan ve başvuru esnasında demir içeren preparatlar alanlar,
- Kan tablosunu etkileyebilecek hematolojik hastalığı (Talasemi taşıyıcılığı, Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliği) olan,
- CRP yüksekliği gibi enfeksiyon ve inflamasyonu işaret eden testler ve bulguları olan kişiler,
- Obezitesi ve gebeliği olanlar,
- Hikâye ve geçmişinde herhangi bir akut veya kronik hastalığı olanlar,
- Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar ve sağlıklı kontroller bu çalışmaya alınmamıştır.

Yukarıda adı geçen polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine göre seçilmiş hastalardan bir gecelik açlık ile hem EDTA’lı hem de antikoagülan içermeyen jelli düz tüplerde kan örnekleri alınmıştır. Jelli tüpteki örneklerin pıhtılaşması 20 dakika beklendikten sonra 500xg de 10 dakika santrifüj edildi ve ardından ayrılan serum örnekleri analizlere kadar -80°C de dondurularak saklandı.

3.2. SERUM VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

3.2.1. Vitamin D Ölçümü İçin Örnek Toplanması

Çalışma grubumuz 20-60 yaşları arasında, 159 D vitamini düşük hasta ve 84 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Bu hastaların yukarıda adı geçen çalışma sırasında sabah açlığı ile alınmış olan düz (antikoagülsüz) kan örneklerinin 20 dakika pıhtılaştıktan sonra 500xg de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrılmış ve daha sonra analize kadar -70°C’de derin dondurucuda muhafaza edilmiş örnekleri kullanılmıştır.

3.2.2. Serum 25-(OH)D₂-D₃ Düzeylerinin HPLC Yöntemi ile Tayini

Adı geçen çalışmada Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında HPLC sistemi ile 25-OH D vitamin analizi yapılmıştır. Bu sistemde D vitamin düzeyleri HPLC cihazı ile (Shimadzu DGU-20A) D vitamini ekstraksiyon kiti (ZİVAK, ZV-4007-KK-10_Rev04), kontrol serumları ve kalibratörler ticari kit kullanılarak serumdan ölçülmüştür. Bu sistemde ölçümü yapılan bireylerin 25-OH D vitamini “ng/mL” olarak ölçüldü.

3.3. SERUM ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan tüm hasta serum örneklerinde bakır (Cu), demir (Fe), çinko (Zn), selenyum (Se) eser element düzeyleri ICP-OES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy-iCAP 6000-Thermo) cihazı kullanılarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı’nda Eser Element Araştırma Laboratuvarında ölçüldü.

3.3.1. Ölçümde Kullanılan Kitler ve Kimyasallar

- Çinko Standartı (Chem-Lab)
- Bakır Standartı (Chem-Lab)
- Demir Standartı (Chem-Lab)
- Selenyum Standartı (Chem-Lab)
- Nitrik Asit (Merck)

3.3.2. Cihazlar ve Malzemeler

- ICP-OES (ICAP 6000 Serisi, Thermo)
- Hettich-Universal 30 RF Santrifüj
- DragonLab ayarlanabilir Otomatik Pipet
- Vorteks (Vortex Mixer Vm-20)
- Nüve NS104Deiyonize Su Cihazı

Tüm cam malzemeler kullanılmadan önce 48 saat boyunca %20 (v/v) HNO₃'e daldırılarak temizlendi, üç kez ultra saf su ile yıkandı ve kurutuldu.

3.3.3. Analizlerin Yapılışı

ICP-OES çok küçük konsantrasyonda, yüksek hassasiyette elementlerin tayininin yapılabildiği bir cihazdır. ICP-OES’de belirtilen element tayini yapmak için her bir elemente uygun aşağıda verilen dalga boyları seçildi (Şahin ve Adıgüzel 2022).

Tablo 3.1. ICP-OES ölçümünde seçilen dalga boyları.

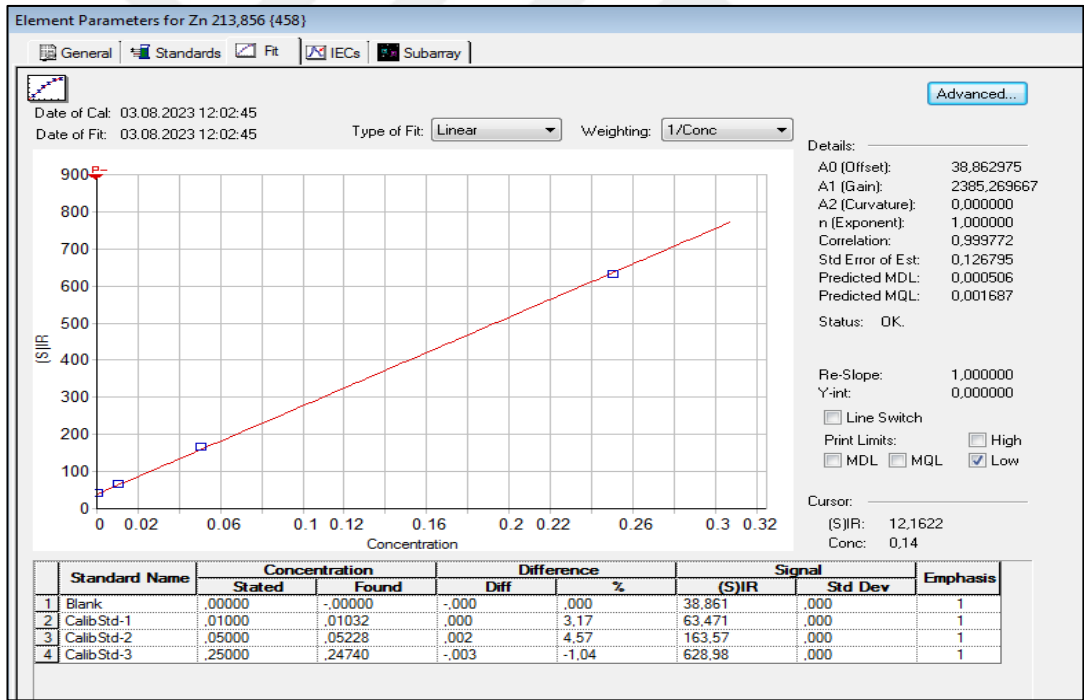
Element	Dalga boyu (nm)
Zn	213,856
Cu	324,754
Fe	259,940
Se	196,090

- ICP-OES cihazı ölçüme uygun database ve metot oluşturularak ölçüme hazır hale getirildi.
- Cihazın kalibrasyonu yapıldı. Bunun için Tablo 3.2’ye uygun olarak her bir elementin analitik saflıkta 1000 mg/L’lik stok solüsyonları %0,3 HNO₃ ve distile su (Millipore, Bedford, MA, ABD) kullanılarak standart çözeltiler hazırlandı.
- Bu standart çözeltilerin ve kör olarak kullanılan %0,3’lük HNO₃’ün cihaza verildi ve her bir element için kalibrasyon grafiği çizildi.

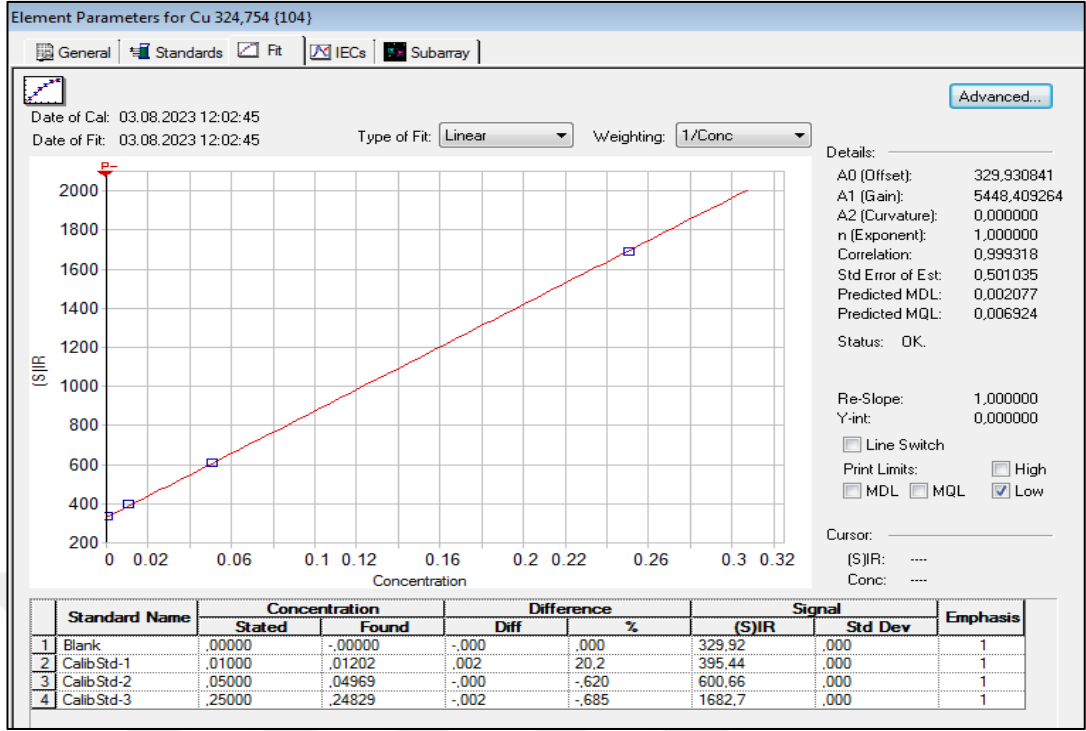
- Kalibrasyon grafiklerine ait korelasyon katsayıları minimum 0,99 değerinde bulunduğunda cihazın ölçüme uygun olduğu kabul edilerek serum örneklerinin element tayinleri gerçekleştirildi.
- Analiz için serum numuneleri hazırlanan %0,3 HNO₃ ile 1:10 oranında seyreltildi. Sonuçlar µg/dl olarak verildi.

Tablo 3.2. Elementlere ait standart değerler.

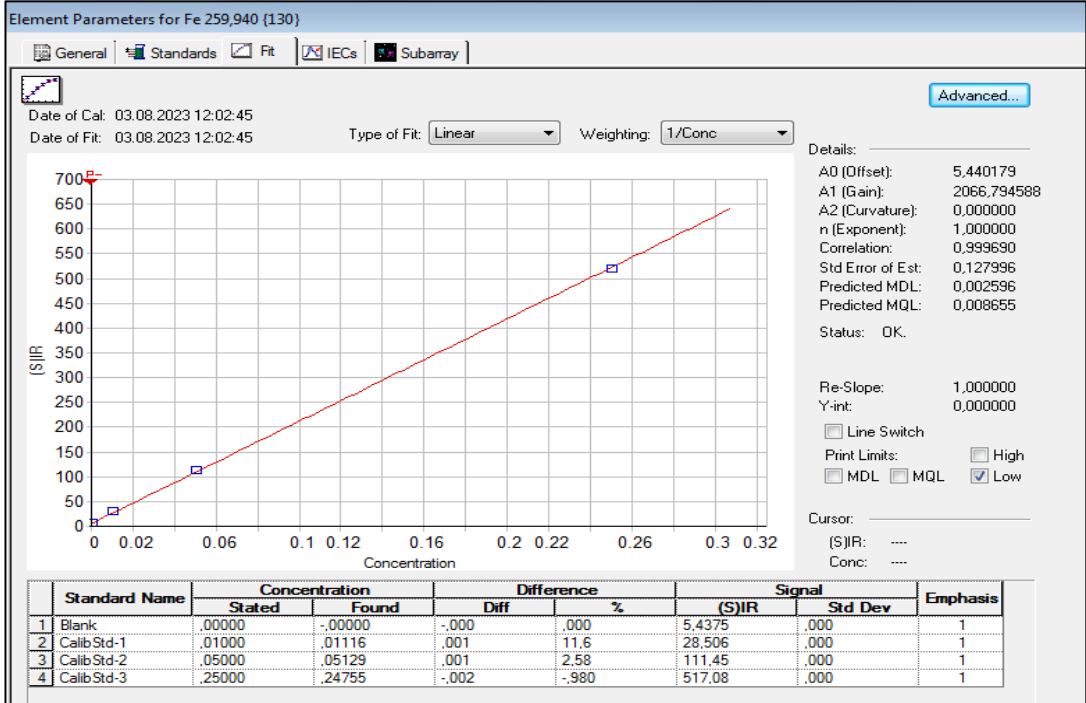
Element	Standart 1 (ppm)	Standart 2 (ppm)	Standart 3 (ppm)
Zn	0.01	0.05	0.25
Cu	0.01	0.05	0.25
Fe	0.01	0.05	0.25
Se	0.001	0.005	0.025



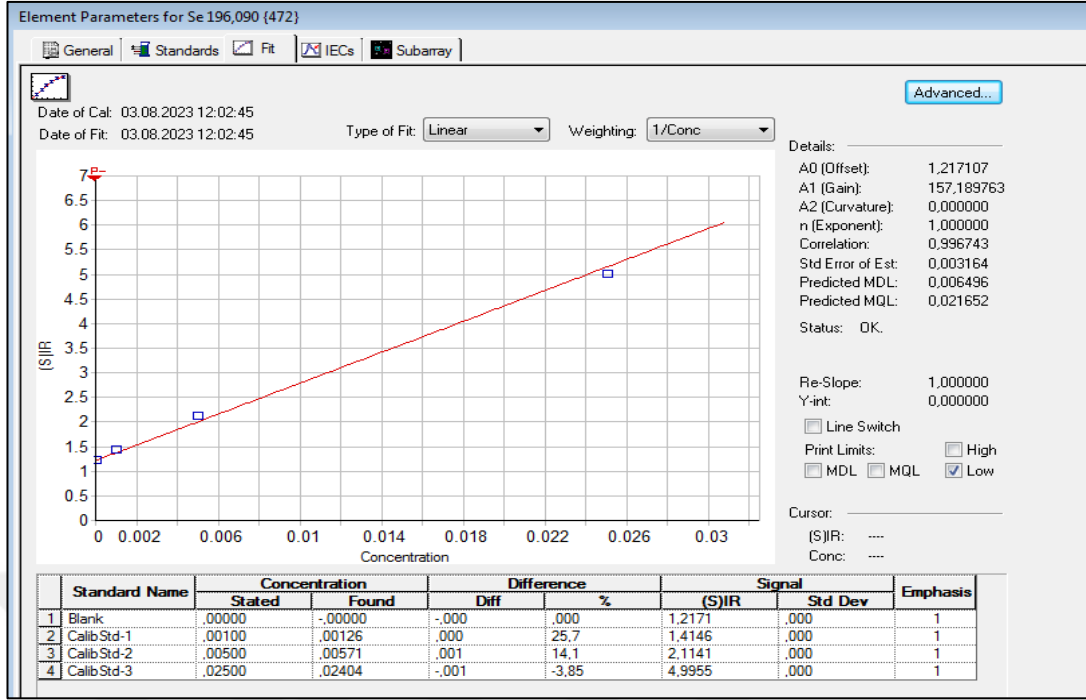
Şekil 3.1. Ölçüme ait Zn kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.2. Ölçüme ait Cu kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.3. Ölçüme ait Fe kalibrasyon grafiği.



Şekil 3.4. Ölçüme ait Se kalibrasyon grafiği.

3.4. ELİSA İLE SERUM HEPSİDİN VE ERİTROPOETİN ÖLÇÜMÜ

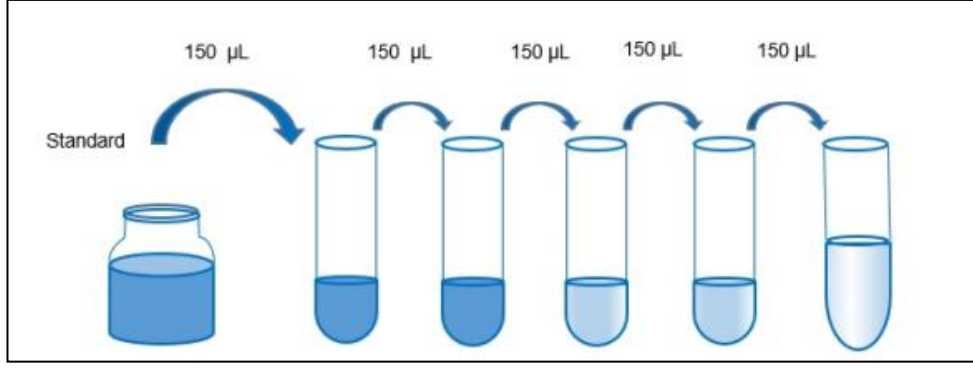
Hepsidin ve eritropoetin (EPO) düzeyleri, Abbkine Scientific (Wuhan, Çin) marka Human Hepsidin ELISA ve Human EPO Erythropoietin ELISA kitleri kullanılarak tayin edildi. Her ikisi benzer protokolle çalışıldı.

3.4.1. Örneklerin Hazırlanması

Örnekler saklanmış olduğu -80°C 'den çıkarıldıktan sonra serumların kademeli olarak çözünmesi için önce -20°C 'ye daha sonra $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye alındı.

3.4.2. Standartların Hazırlanması

Standart Diluent her tüpe $150\ \mu\text{L}$ olacak şekilde eklendi. Daha sonra Şekil 3.5'deki gibi stok standart tüpünden $150\ \mu\text{L}$ seri dilüsyonlar yapıldı. Her aşamada eşit dağılması için birkaç defa pipetaj yapıldı.



Şekil 3.5. Hepsidin ve Eritropoetin düzeylerinin ölçüm standartların hazırlanması.

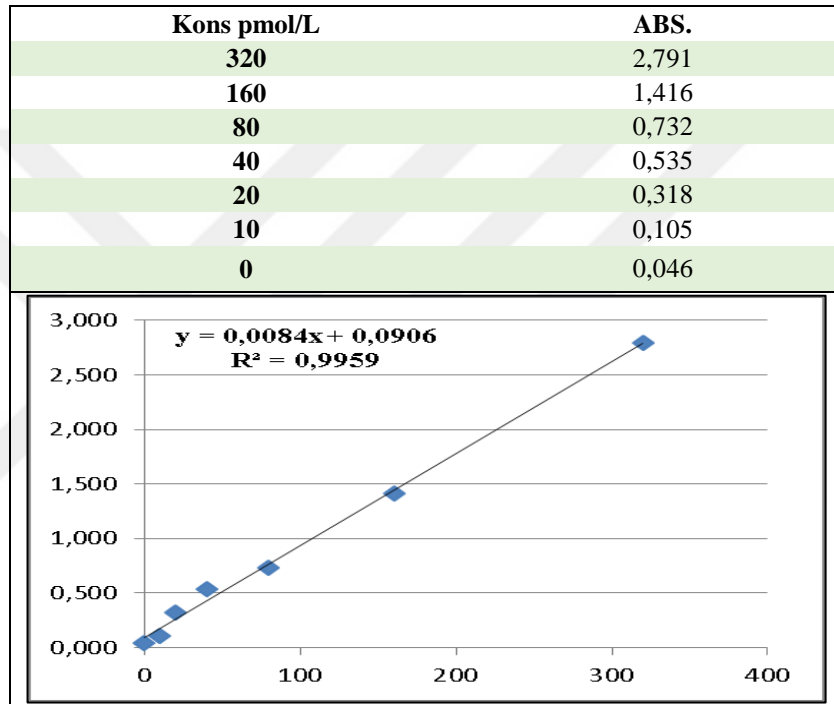
3.4.3. Yıkama Solüsyonu

Yıkama solüsyonu (30X) distile su ile dilüe edilerek (1X) yıkama aşamalarında kullanıldı.

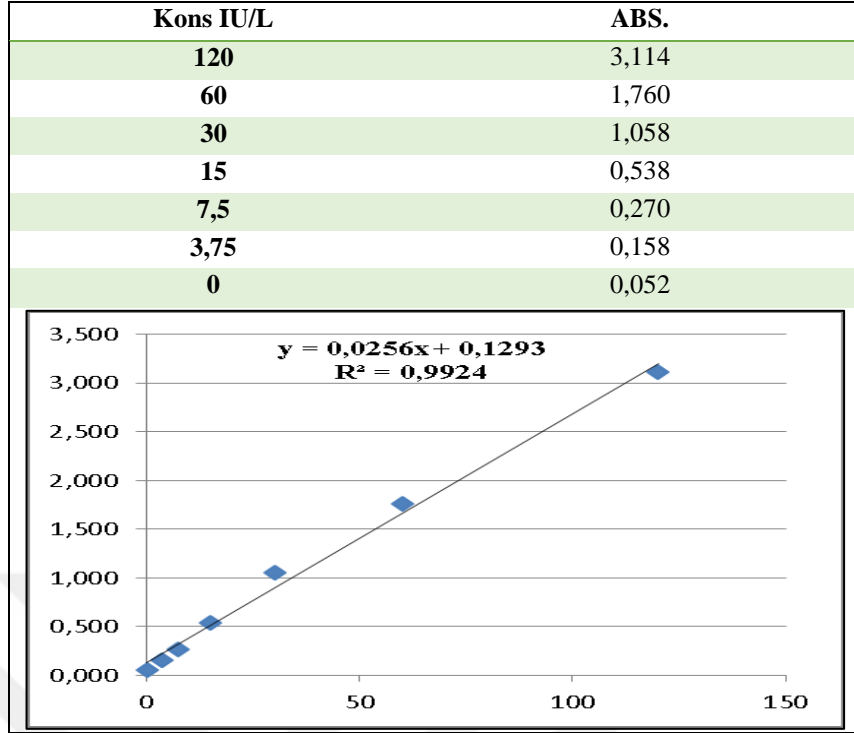
3.4.4. Test Prosedürü

- Çalışmaya başlamadan önce tüm gerekli reaktifler kitin protokolüne uygun olarak hazırlandı.
- Hazırlanan standart tüplerinden belirlenen kuyulara 50 µL standart eklendi.
- Örneklerin test edileceği kuyulara 40 µL “sample diluent” eklendi. Aynı kuyulara 10 µL örnek eklendi. Blank olarak belirlenen kuyu boş bırakıldı.
- Plate bir sealer ile kapatılarak ve 37 ° C'de 45 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında tüm kuyulardaki örnekler aspire edildi. 250 µL yıkama solüsyonu ile 5 kere yıkama yapıldı. 5. yıkama sonrasında plate bir filtre kâğıdı üzerine ters çevirilerek plate kalan yıkama solüsyonundan arındırıldı.
- Blank kuyusu hariç, tüm kuyulara 50 µL HRP-Konjugat saptama antikoruna eklendi.
- Plate yeni bir sealer ile kapatıldı ve 37 ° C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Yıkama işlemi 5. adımdaki gibi beş kez tekrarlandı.
- Her kuyuya 50 µL kromojen A çözeltisi ve arkasından 50 µL bir kromojen B çözeltisi eklendi. Hafifçe karıştırıldı ve 15 dakika boyunca 37 ° C'de inkübe edildi. Bu aşamada ışıktan korundu.

- İnkübasyon sonrası her kuyuya 50 µL Stop Solution eklendi. Kuyulardaki rengin maviden sarıya değişimi gözlemlendi.
- 15 dakika içerisinde, Optik Yoğunluğu (O.D.), 450 nm'de Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific™) kullanarak okuma yapıldı.
- Standard eğri dört parametrelı lojistik (4-PL) ile oluşturuldu ve örneklerin konsantrasyonları hesaplandı.



Şekil 3.6. Hepsidin standart konsantrasyon ve absorbans değerleri ve grafiği



Şekil 3.7. EPO standart konsantrasyon ve absorbans değerleri ve grafiği.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Analizler sonunda elde edilen veriler, SPSS-17.0 (Statistical Package For Social Science) programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren parametrelerde veriler ortalama \pm SS (Standart sapma) olarak belirtildi ve grupların ortalamaları One Way ANOVA ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteremeyen parametrelerde ise veriler medyan \pm IR (interquartil range) olarak belirtildi. Bunlarda gruplar arasındaki fark Kruskal Wallis testiyle karşılaştırıldı. $P < 0,5$ anlamlı olarak kabul edildi. Parametrelerin birbirleriyle olan korelasyonları Pearson'un korelasyon testi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

X²(chi-square) testi ile karşılaştırıldığında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görüldüğünden ($P<0,05$) dolayı hemogram ve kan biyokimyası parametreleri kadın ve erkekler için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Katılan bireyler, D vitamini düzeylerine göre 20 ng/ml altında olanlar “Eksiklik-Grup I”, 20-30 ng/mL arasında olanlar “Yetersizlik-Grup II” ve 30 ng/mL üzerinde olanlar ise normal yani “Kontrol-Grup III” grubu olarak tasarlandı.

4.1. HEMOGRAM SONUÇLARI

Grupların dağılımlarına göre değerleri Tablo 4.1 de gösterilmiştir. Hemogram parametreleri açısından kadınlarda RBC, HB, HTC ve MCHC gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı (sırasıyla $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,01$) (Tablo 4.2). Erkeklerde de aynı şekilde RBC, HB, HTC ve MCHC parametreleri gruplar arasında anlamlı farklıydı (sırasıyla $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,001$, $P<0,01$,) (Tablo 4.3). Hem kadınlarda hem de erkeklerde ANOVA ile anlamlı fark görülen parametreler Tukey ile ileri analiz yapılarak değerlendirilmiştir (Tablo 4.4 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.1. Hemogram Sonuçları.

HEMOGRAM PARAMETRELERİ	Grup I (Eksiklik)	Grup II (Yetersiz)	Grup III (Kontrol)
WBC	7,39 ± 3,00 ^b	6,46 ± 1,60 ^b	6,71 ± 4,00 ^b
RBC	4,46 ± 0,39 ^a	4,70 ± 0,50 ^a	4,89 ± 0,61 ^a
HGB	12,51 ± 1,54 ^a	13,70 ± 1,39 ^a	14,20 ± 2,63 ^a
HCT	37,90 ± 5,90 ^b	40,00 ± 5,70 ^b	44,03 ± 10,60 ^b
MCV	86,30 ± 8,30 ^b	86,79 ± 6,30 ^b	89,70 ± 7,80 ^b
MCH	29,10 ± 3,10 ^b	29,00 ± 2,30 ^b	30,35 ± 3,10 ^b
MCHC	33,35 ± 1,30 ^b	33,90 ± 1,00 ^b	33,80 ± 1,00 ^b
RDW	15,40 ± 2,30 ^b	15,20 ± 1,20 ^b	15,00 ± 2,10 ^b
PLT	267,38 ± 71,96 ^a	240,43 ± 68,83 ^a	255,00 ± 121,50 ^a
MONO %	7,34 ± 2,50 ^a	7,26 ± 2,04 ^a	8,25 ± 2,08 ^a
LYM %	30,06 ± 7,85 ^a	31,00 ± 8,60 ^a	33,38 ± 6,45 ^a
EOS %	2,04 ± 2,50 ^b	2,25 ± 1,50 ^b	2,30 ± 2,10 ^b
BASO %	0,90 ± 0,31 ^a	0,95 ± 0,31 ^a	1,09 ± 0,36 ^a

^a normal dağılım = Ort ± SS

^b normal olmayan dağılım = Medyan ± “Interquartile Range (IR)”

Tablo 4.2. Kadımlar için One Way ANOVA tablosu

RBC(Mμl)	4,319	2	2,159	8,958	.000
	40,498	168	241		
	44,816	170			
HGB(g/dL)	67,129	2	33,565	12,317	.000
	457,800	168	2,725		
	524,929	170			
PLT(K/μL)	26239,356	2	13119,678	2,718	.069
	810935,196	168	4826,995		
	837174,552	170			
LYM(%)	78,481	2	39,241	.541	.583
	12196,158	168	72,596		
	12274,640	170			
MONO(%)	2,018	2	1,009	.228	.796
	743,686	168	4,427		
	745,704	170			
BASO(%)	.022	2,000	.011	.084	.920
	21,668	166,000	.131		
	21,689	168,000			

Tablo 4.3. Erkekler için One Way ANOVA tablosu.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
RBC(Mμl)	4,319	2	2,159	8,958	.000
	40,498	168	241		
	44,816	170			
NEU(%)	86,975	2	43,488	.534	.587
	13688,053	168	81,477		
	13775,029	170			
LYM(%)	78,481	2	39,241	.541	.583
	12196,158	168	72,596		
	12274,640	170			
BASO(%)	.022	2	.011	.084	.920
	21,668	166	.131		
	21,689	168			
UIBC(μg/dL)	27401,069	2	13700,534	1,704	.187
	787861,661	98	8039,405		
	815262,729	100			
Demir(Serum)(μg/dL)	7720,540	2	3860,270	2,227	.113
	183725,266	106	1733,257		
	191445,806	108			

Tablo 4.4. Kadınlar için Post-Hoc Tukey Sonuçları.

RBC(M/uL)	I	II	III
	I	P>0,05	P<0,001
		II	P>0,05
	I	II	III
	I	P<0,001	P<0,001
		II	P>0,05
PLT(K/uL)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
LYM(%)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
MONO(%)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
BASO(%)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05

Tablo 4.5. Kadınlar için Kruskal Wallis Sonuçları.

	WBC (K/uL)	HCT (%)	MCH	MCHC (g/dL)	RDW (%)	MCV (fl)	MPV (fl)	PCT (%)	PDW (*)	Serum Demir µg/dL	Ferritin (22-322 µg/L)
Chi-Square df	.524	22.7 47	3.818	9.237	.830	2.929	2.687	3.47 5	5.24 6	6.587	11.993
Asymp. Sig.	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Sig.	.769	.000	.148	.010	.660	231	.261	.176	.073	.037	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: d vit grup (eksik 1 yetersizlik 2, N 3)

Tablo 4.6. Erkekler için Post-Hoc Tukey Sonuçları.

RBC(M/ μ l)	I	II	III
	I	P>0,05	P<0,001
		II	P>0,05
NEU(%)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
BASO(%)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
UIBC(μ g/dL)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
Demir(Serum)(μ g/dL)	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05

Tablo 4.7. Erkekler için Kruskal Wallis sonuçları.

	WBC (K/ μ l)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT (K/ μ l)	MCH	MCHC (g/dL)	RDW (%)	MCV (fl)	MPV (fl)	PCT (%)	PDW (*)	Serum Ferritin(μ g /L)
Chi-Square	.524	24.7	22.4	5.37	3.8	9.23	.830	2.92	2.68	3.47	5.24	11.993
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.769	.000	.000	.068	14 8	.010	.660	231	.261	.176	.073	.002

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: d vit grup (eksik 1 yetersizlik 2, N 3)

4.2. KAN BİYOKİMYA SONUÇLARI

Kan biyokimyasaları açısından özellikle demir eksikliği ile ilişkili parametreleri değerlendirmeye aldık. Tablo 4.8 değerlendirmeye alınan kan biyokimyası parametrelerinin değerlerini göstermektedir. Parametrik veya nonparametrik testlerle yaptığımız grup karşılaştırmalarında hem kadın hem erkeklerde ferritin (sırasıyla

$P<0,002$, $P<0,002$) ve kadınlarda ferritine ek olarak spektrofotometrik olarak rutin otoanalizörde ölçülmüş demir değerleri ($P<0,037$) anlamlı fark gösterdiler.

Tablo 4.8. Değerlendirme alınan bazı kan biyokimyası parametrelerinin deskriptifleri.

BİYOKİMYA PARAMETRELERİ	Grup I (Eksiklik)	Grup II (Yetersiz)	Grup III (Kontrol)
DEMİR(SERUM) µg/dL	73,20 ± 7,91 ^a	104,50 ± 40,30 ^a	128,37 ± 66,44 ^a
FERRİTİN (µg/dL)	13,17 ± 35,92 ^b	65,41 ± 0,01 ^b	117,00 ± 66,00 ^b
UIBC (µg/dL)	403,00 ± 65,00 ^a	226,50 ± 14,14 ^a	234,62 ± 109,74 ^a
B12 (µg/dL)	319,50 ± 170,30 ^b	299,00 ± 108,50 ^b	356,00 ± 191,00 ^b
FOLAT (µg/dL)	6,30 ± 3,20 ^b	7,70 ± 5,10 ^b	6,65 ± 2,20 ^b

^a normal dağılım = Ort ± SS

^b normal olmayan dağılım = Medyan ± "Interquartile Range (IR)"

4.3. ESER ELEMENTLER

Eser elementlerden demir bakır çinko ve selenyum düzeyleri D vitaminini düzeylerine göre ayrılan Grup I, II ve III arasındaki dağılımları şekil 4.1 de verilmiştir. Bu parametrelerin grupların ortalamaları arasındaki ANOVA ile istatistiksel analiz Tablo 4.9 da gösterilmektedir. ANOVA ile anlamlı fark gösteren parametrelerin Tukey ile ileri analizleri yapıldı ve Tablo 4.10 da bu değerlendirmeler topluca verildi.

4.3.1. Eser Element Ölçüm Sonuçları

4.3.1.1. Demir (Fe)

Fe düzeyleri, eksiklik grubunda 103.48 ± 31.33 µg/dL ve yetersizlik grubunda 122.20 ± 30.06 µg/dL ile kontrol grubundan 149.06 ± 48.09 µg/dL olarak ölçüldü ve ANOVA ile bu değerlerin gruplar arasında anlamlı fark gösterdi ($P<0,001$). Tukey ile ileri analizde Grup I, Grup II ve Grup III ile Grup II ek olarak Grup III ile anlamlı fark gösterdi (sırasıyla, $P<0,008$, $P<0,001$ ve $P<0,001$). Fe sonuçları bizim

grubumuzda D vitamini eksiklik düzeyi arttıkça demir düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını ortaya koydu.

4.3.1.2. Selenyum (Se)

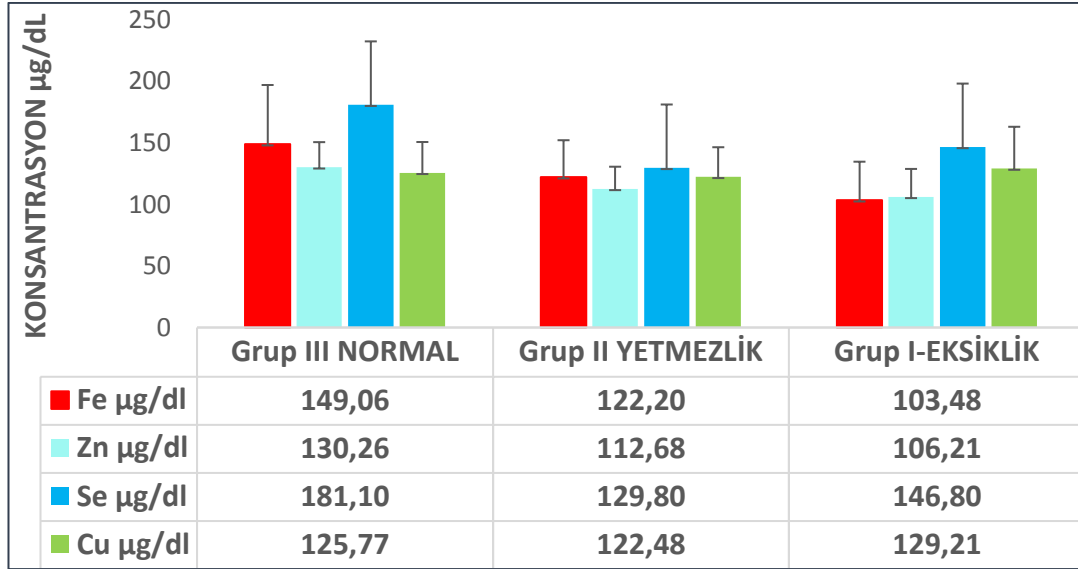
Selenyum düzeyleri sırasıyla Grup I eksiklik grubunda 14.68 ± 5.25 $\mu\text{g/dL}$, Grup II yetersizlik grubunda 12.98 ± 3.19 $\mu\text{g/dL}$ ve Grup III kontrol grubunda 18.11 ± 4.5 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüş ve ANOVA ile gruplar arasındaki fark anlamlı düzeyde bulunmuştur ($P < 0.001$). Tukey ile ileri analizde Grup I, Grup II ile anlamlı fark gösterirken ($P < 0.014$) Grup III ile anlamlı fark göstermedi ($P < 0.091$). Grup II, grup III ile de anlamlı fark gösterdi ($P < 0.001$). Yani D vitamini düşüklüğünün her iki düzeyinde Se kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Ancak yetersizlik ve eksiklik grupları arasında anlamlı fark yoktu.

4.3.1.3. Çinko (Zn)

Çinko eksiklik grubunda 106.21 ± 22.71 $\mu\text{g/dL}$, yetmezlik grubunda 112.68 ± 18.04 $\mu\text{g/dL}$ ve kontrol grubunda 130.26 ± 20.44 $\mu\text{g/dL}$ ortalama ve standart sapma gösterdi. Zn, bu haliyle ANOVA ile gruplar arasında anlamlı fark gösterdi ($P < 0.001$). Tukey ile ileri analizde eksiklik ve yetmezlik grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı farklı değil ancak eksiklik ve kontrol; yetmezlik ve kontrol arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla, $P < 0.001$, $P < 0.002$).

4.3.1.4. Bakır (Cu)

Bakır eksiklik grubunda 129.21 ± 25.04 $\mu\text{g/dL}$, yetersizlik grubunda 122.48 ± 24.07 $\mu\text{g/dL}$ ve kontrol grubunda 125.77 ± 33.99 $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçüldü ve bu değerlerle gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar göstermedi.



Şekil 4.1. Eser elementlerin eksiklik, yetmezlik ve kontrol gruplarında ortalama ve standart sapmaları.

Tablo 4.9. Eser elementlerin grup ortalamalarının ANOVA ile analiz sonuçları.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Cu Between	4093,721	2	2046,860	2,077	.128
Groups Within	206935,459	210	985,407		
Groups Total	211029,180	212			
Fe Between	75940,129	2	3797,065	25,969	.000
Groups Within	298275,038	204			
Groups Total	374215,167	206	1462,133		
Se Between	599,139	2	299,569	13591	.000
Groups Within	4386,260	199	22,042		
Groups Total	4985,399	201			
Zn Between	16837,003	2	8418,501	19,118	.000
Groups Within	880070,377	200	440		
Groups Total	104907,380	202			

Tablo 4.10. ANOVA ile anlamlı fark gösteren eser elementlerin Tukey ile ileri analizi.

Cu	I	II	III
	I	P>0,05	P>0,05
		II	P>0,05
Fe	I	II	III
	I	P<0,001	P<0,001
		II	P<0,001
Se	I	II	III
	I	P<0,001	P>0,05
		II	P<0,001
Zn	I	II	III
	I	P>0,05	P<0,001
		II	P<0,001

4.4. ESER ELEMENTLER İLE D VİTAMİNİ ARASINDAKİ KORELASYON

D vitamininin eser elementlerle korelasyonu Tablo 4.11 de verilmiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere D vitamini Fe (r: 0,418- $P<0,001$) ve Zn (r: 0,331- $P<0,001$) ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bunun dışında Cu, Fe (r: 0,197- $P<0,004$), Se (r: 0,648- $P<0,001$) ve Zn (r: 0,540- $P<0,001$) ile pozitif korelasyon gösterirken; Demir, Se (r: 0,246- $P<0,001$) ve Zn (r: 0,528- $P<0,001$) ile; Selenyumun da Zn (r:0,539- $P<0,001$) ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Tablo 4.11. D vitamini ile ölçülen eser element düzeyleri arasındaki ilişki.

	D Vit.	Cu	Fe	Se	Zn
1	D Vit.				
2	Cu	0,206			
3	Fe	0,001**	0,004		
4	Se	0,564	0,001**	0,001**	
5	Zn	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**

** $P<0,001$ Pearson korelasyon testi (r): korelasyon katsayısı.

4.5. UNİVARIATE ANALİZ (TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZ)

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere, bir veri setindeki her değişkeni ayrı ayrı araştıran “Tek değişkenli analiz” yapılmıştır. Bu analizde Değer aralığının yanı sıra değerlerin merkezi eğilimine de bakılır ve her değişkeni kendi başına açıkladığı gibi değişkene verilen yanıtın modelini oluşturur. Bu analizin tablosu Tablo 4.12’de verilmiştir. Bu analiz, çalışmamızda cinsiyetin erkek olması, Fe ve Zn ve HB değerlerinin yüksek olması D Vitaminini artırıyor; hatta Ferritin de anlamlı düzeye ulaşmasa da modele belirli oranda katkıda bulunuyor görünmektedir. Bu model verilerimizin yaklaşık %45’ni açıklamaktadır.

Tablo 4.12. Tek değişkenli varyans analiz sonuçları.

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5868.921a	5	1173,784	18.031	.000
Intercept	734.531	1	734.531	11.283	.001
Fe	451.121	1	451.121	6.930	.010
Zn	948.983	1	948.983	14.578	.000
Sex	286.460	1	286.460	4.400	.038
HGBgdL	353.894	1	353.894	5.436	.022
Ferritin	192.822	1	192.822	2.962	.088
Error	6965,553	107	65.099		
Total	85054,763	113			
Corrected Total	12834,475	112			

a.R Squared= .457 (Adjusted R Squared = .432)

4.6. SERUM HEPSİDİN VE ERİTROPOETİN SONUÇLARI

4.6.1. Hepsidin Sonuçları

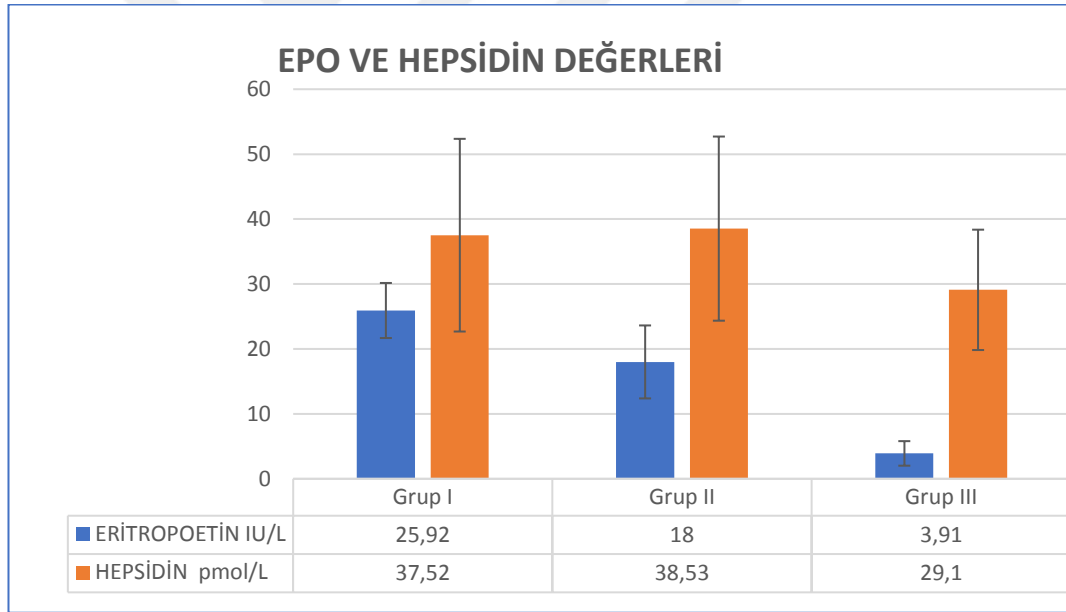
Serum Hepsidin sonuçları gruplar arasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($P < 0,002$). Grup I de $37.52 \pm 14,84$ pmol/L, Grup II de $38,56 \pm 14.18$ pmol/L ve kontrol grubunda 29.10 ± 9.27 pmol/L. Gruplar arası fark Tukey ile daha ileri analiz edildi ve eksiklik grubu (Grup I), hem yetersizlik (Grup II) hemde control

grubu (Grup III) ile istatistiksel anlamlı fark gösterirken (Sırasıyla $P<0,002$), $P<0,024$); Yetersizlik grubu kontrol grubu ile anlamlı fark göstermedi.

4.6.2. EPO Sonuçları

Serum EPO sonuçları gruplar arasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklı bulundu ($P<0,001$). Grup I de $25,92 \pm 4,24$ IU/L, Grup II de $18,00 \pm 5,62$ IU/L ve kontrol grubunda $3,91 \pm 1,89$ IU/L. Gruplar arası fark Tukey ile daha ileri analiz edildi ve eksiklik grubu (Grup I), hem yetersizlik (Grup II) hemde kontrol grubu (Grup III) ile istatistiksel anlamlı fark gösterirken (Sırasıyla $P<0,001$), $P<0,001$); Yetersizlik grubu kontrol grubu ile anlamlı olarak farklıydı ($P<0,001$).

Tablo 4.13. EPO ve Hepsidin sonuçları.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

D vitamini insanda kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen ve hem vitamin hem de hormon niteliği taşıyan önemli bir organik bileşendir ve bu vitaminin nütrisyonel eksikliği tüm dünyada yaygın görülen bir halk sağlığı problemidir. D vitamini eksikliği, ılıman ve güneşli günlerin ağırlıklı olduğu bir iklime sahip olmasına rağmen bölgemizde de görece yüksek oranda görülmektedir. Biz çalışmamızda D vitamini eksikliklerinin demir, selenyum, bakır, çinko gibi diğer mikronutrientlerle ilişkisini araştırdık. Cu gruplar arasında anlamlı fark göstermezken, D vitaminin seviyelerine göre ayrılmış gruplar arasında Fe, Zn, Se, istatistiksel anlamlı fark göstermiştir. Bu gruplar demirin ana kontrol proteini Hepsidin ve eritropoez yönünden değerlendirilen EPO seviyeleri de gruplar arasında oldukça farklıydı Hemogram ve kan biyokimya parametreleri açısından kadın ve erkekler arasında verilerin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesinden dolayı kadınlar ve erkekler ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hemogram parametreleri açısından kadınlarda HTC ve MCHC; erkeklerde HB, HTC ve MCHC parametreleri anlamlı fark gösterdi. Kan biyokimyaları ise hem kadın hem erkeklerde ferritin ve kadınlarda ayrıca spektrofotometrik olarak rutin otoanalizörde ölçülmüş demir değerleri gruplar arasında anlamlı fark gösterdiler.

Çıkış noktamız klinik pratiğimizde görece sık karşılaştığımız D vitamini eksikliği tablosu ile ilişkili altta yatan moleküler mekanizmaları araştırmaktı. Bölgemizde bütün yıl boyunca ılıman ve güneşli günlerin ağırlıklı olduğu bir iklim hâkim olduğu için güneş ışığına maruziyette bir problem ön görülmedi. Ayrıca tesettürlü kadınlar güneşe maruz kalma kısıtlaması olabileceği için çalışma grubumuzun dışında tutuldu.

Çalışmamıza dahil olan bireyleri ölçülen D vitamini düzeylerine göre “eksiklik”, “yetmezlik” ve normal referans aralığında olanları kontrol olarak sınıflandırdık. Böylece vücutta D vitaminin eksikliği şiddetinin eser elementlerinin düzeyleri ile ilişkilerine yansıtıp yansımayacağını da ortaya koymayı planladık. Hem demir hem de çinko düzeylerinin D vitamini eksikliği ile belirgin olarak korele bir şekilde değiştiğini saptadık. Selenyum düzeyleri için ise böyle bir etkiyi tespit edemedik.

Selenyum eksiklik ve yetmezlik gruplarının her ikisinde de kontrole göre düşük olmakla birlikte bu iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Eser elementler, insan sağlığının korunmasında birçok fizyolojik süreç için gereklidir (Al-Dagri ve ark 2022). Bu eser elementlerin bazıları anti-inflamatuar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bunlar, hücrede inflamatuvar yanıtların ve oksidatif stres reaksiyonlarının gelişiminde doğrudan veya dolaylı olarak yer alırlar. Bakır, çinko ve demir çeşitli metalloenzimlerin yapısında bulunan elementlerdir. Çinko (Zn), birçok protein ve enzimin yapısında yer alır; oksidatif stresin oluşturduğu hasara karşı hücredeki biyomolekülleri korur. Son yıllarda yapılan çalışmalardan vitamin D'nin inflamasyonda ve immün sistem regülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (Baltacı 2018; Maret 2017). Bu nedenle D vitamini ile eser elementlerin birbiriyle ilişkisinin anlaşılması önemlidir. Mesela çinko, D vitamini fonksiyonu için gerekli kofaktörlerden birisidir. Gonoodi ve ark 12-18 yaş aralığında 988 adolesan kızda yaptıkları çalışmada düşük kan çinko düzeylerinin 20 ng altındaki D vitamini eksiklikleri için güçlü bir tahmin ettirici olduğunu göstermişlerdir (Gonoodi ve ark 2019). Çift kör, randomize başka bir çalışmada, menopoz sonrası kadınlarda sekiz haftalık çinko takviyesinin D vitamini düzeylerini artırdığını göstermişlerdir (Vázquez-Lorente ve ark 2021). Çocuk ve ergenler yapılan bir çalışmada, serum çinko ve D vitamini düzeyleri arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiş ve daha yüksek çinko düzeyleriyle birlikte daha yüksek D vitamini düzeyleri ölçülmüştür (Shams ve ark 2016). D vitamini ile çinko arasındaki bu ilişkiden anlaşılacağı üzere D vitamini çinko homeostazisinin sağlanmasında rol oynar. Bu etkinin temelinde D vitamininin bir çinko transport proteini olan ZnT10 proteinin gen ekspresyonunu üzerindeki etkilerinden kaynaklanabileceğini gösteren çalışmalar vardır (Claro da Silva ve ark 2016). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum Zn düzeyleri ile vitamin D düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik ve yaptığımız univariate analizde çinko yüksekliğinin anlamlı olarak D vitamini düzeyini arttıran faktörler arasında olduğunu gördük. Çinko değerleri D vitamininin hem eksiklik hem de yetersizlik durumlarında belirgin olarak D vitamininin normal olduğu durumdan düşüktü. Eksiklik durumu ile yetersizlik durumları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yayınlar proinflamatuvar sitokinlerin çinkoyu serumdan karaciğere transport eden Zip14 proteini aktive etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Nishi ve ark 1980).

Vitamin D süplemantasyonu tek başına veya kalsiyumla kombine olarak C-reactive protein, tümör nekrosis faktör (TNF)- α , ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini baskıladığı görülmüştür (Schleithoff 2006). In vitro çalışmalar çinkonun 1,25-dihidroksikolekalsiferol salınımını indüklediğini göstermiştir. Ayrıca çinko D vitamini fonksiyonunda kofaktör olarak fonksiyon yapar çünkü vitamin D ile ilişkili genlerin transkripsiyonel aktivitesi çinko ile ilişkilidir (Amos ve Razzaque 2022).

İnsanlarda yapılan kesitsel çalışmalar serum çinko düzeylerinin hemoglobin ve demir durumu belirteçleri ile pozitif ilişkisini göstermiştir. Bu sonuçları değerlendirirken çinko demir etkileşmelerinin de olabileceği unutulmamalıdır. Çinko eksikliği olan ortama maruz bırakılan kültür hücrelerinde demir birikiminde artış gözlenmiştir (Kondaiah ve ark 2019). Bu sonuçlar çinkonun bağırsaktan demir emilimini ve dokulardan mobilizasyonunu modüle etmede potansiyel bir rolünü ortaya koymaktadır.

Çalıştığımız eser elementlerden bir diğeri demirdi. Eksiklik durumunda önemli bir halk sağlığı problemi olan demir eksikliği anemisi oluşturduğu için, serum demir düzeylerinin D vitamini eksiklikleri ile ilişkisini ayrıntılı bir şekilde incelemeyi amaçladık. Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliklerinin demir eksikliği anemisiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu ilişki, D vitamini eksikliğinin, primer demir metabolizması düzenleyici protein olan hepsidin üzerinden demir absorpsiyonunu bozarak demir eksikliğine yol açmasından kaynaklanabilir. Ayrıca demir eksikliğinin kendisinin de 1-alfa hidroksilaz gibi D vitamini metabolizmasında yer alan bazı enzimlerin aktivitelerinde demirin önemli rol oynaması nedeniyle D vitamini eksikliğine yol açması mümkündür.

Demir, eritropoez, gibi vücutta santral öneme sahip pek çok biyolojik süreçte yer alan önemli bir eser elementtir. Bu eser element aynı zamanda redoks özelliklerinden dolayı kolay elektron alma ve verme kabiliyeti nedeniyle birçok biyokimyasal ve metabolik reaksiyonda kofaktör olarak görev yapmaktadır.

Vitamin D₃ ile birlikte Demir (III) selektivitesi yüksek bir şelatör olan Deferasirox verildiği rat modellerinde demir nefrotoksisitesinin engellediğini gösteren bir

çalışmada, Vitamin D monoterapisinin renal demir konsantrasyonlarını ve buna bağlı doku hasarını çok daha etkin olarak azalttığı tespit edilmiştir (Ghaith ve ark 2022).

Renal hücrel demir birikiminde ve fonksiyon parametrelerinde gözlenen bu iyileşmeler, D vitaminin hepsidin ekspresyonu üzerindeki inhibitör etkisi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Vitamin D monoterapisi bu çalışmada Hepsidin proteini ve geninin anlamlı olarak azalmasına ve aynı anda Ferroportin geni ve protein expression arttırılmasına yol açtığı gösterilmiştir. Renal Transferrin Reseptör ekspresyonunu arttırmış; Ferritin H ve L zincirlerinin gen ve protein düzeylerini ise azaltmıştır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamatuvar markerlerin düzeyleri azalmış, antioksidan ve anti-inflamatuvar moleküllerin arttığı rapor edilmiştir. Literatürde D vitamini tedavisinin serumda hepsidin ve bazı inflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığını ve böylece akut ve kronik hastalıkların indüklediği anemiye geriye çevirdiğini gösteren çalışmalar bilinmektedir (Moran-Lev ve ark 2019). Bizim çalışmamızda Hepsidin değerleri D vitaminin en düşük olduğu grupta anlamlı düzeyde düşüktü. Teorik olarak bu sonucun mekanik olarak ferroportin blokajını azaltması ve dolayısıyla demir emiliminin artması sonucunu doğurması beklenebilirdi. Ancak bu çelişen durum, muhtemelen bu sonuçların basit etkileşmelerden çok, birçok biyolojik durumun daha komplike etkileşmeleri ile yönlendirilmekte olmasından kaynaklanmaktadır. Pistis ve ark kronik böbrek hastalarında vitamin D süplemantasyonunun Hepsidin düzeyleri üzerindeki etkisinin başlangıç serum D vitamini düzeylerine göre farklılık gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Pistis ve ark 2023).

Düşük vitamin D düzeylerine (<50 nmol/L) sahip çocukların vitamin D konsantrasyonu >75 nmol/L üzerinde olanlara göre %98 daha fazla demir eksikliği riski ile ilişkili olduğunu ve demir eksikliği olan çocukların benzer olarak düşük D vitamini prevalansı ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (Mogire ve ark 2022b). Artan demir eksikliğine paralel olarak düşük D vitamini durumu da ferritin, hepsidin ve hemoglobin düzeylerinde azalmayla ilişkilendirilmiştir. Bu grup çalışmalarında <50 nmol/L'nin altındaki D vitamini düzeylerinde demirin ve transferrin saturasyonunun azaldığını bulmuşlardır. Literatürde vitamin D durumu ile demir düzeyleri arasında herhangi bir beraberlik bulamamış çalışmalar da vardır

(Yoon ve ark 2012). Bizim çalışmamızda, ICP-OES ile ölçülen demir düzeyleri D vitamini düzeyine göre anlamlı değişiklik gösterdiğini bulduk. Literatürde bu şekilde D vitamininin farklı düzeylerine göre demir konsantrasyonunun anlamlı olarak değiştiğini gösteren başka bir çalışma yoktur. Ayrıca vücutta demir düzeyi ile ilişkili kan parametrelerinin de değiştiğini ortaya koyduk. Bunlardan en önemlisi hemoglobin ve HTC değerleri D vitamini düzeyleri ile istatistiksel olarak ilişkiliydi. Aynı zamanda demirin depo durumunu gösteren ferritin D vitamininin düzeyine göre istatistiksel olarak değişti. Bizim çalışmamızda Transferrin saturasyon düzeyleri hem kadında hem erkekte anlamlı değişim göstermedi ancak muhtemelen demir ve demir bağlama kapasitelerinden hesaplanan bu parametrede görülen aşırı saçılımdan dolayı var olan değişimi tespit edememiş olabiliriz. Ayrıca yukarıda da bahsettiğimiz gibi literatürde bu konudaki veriler oldukça değişkendir ve kesin bir sonuç çıkarmak mümkün değildir. Bu kadar farklı sonuçlar farklı toplumlardan farklı koşullarda örneklemelerin bir sonucu olabileceği gibi muhtemelen değerlerin çalışmalarda kadın erkek arasında dağılımlarının farklılığı üzerinde çok durulmamasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca bu ilişkileri tespit ederken çalışma gruplarında beslenme bozukluğuna neden olacak çevresel faktörlerin hem demir hem de D vitamini destekleyip desteklemeyeceğini dikkate almak lazım. Çünkü D vitamini ile demir arasındaki ilişkinin gösterildiği bazı çalışmalar beslenme bozukluğu ve hemoglobinopati ve orak hücreli anemi insidansı yüksek olabilecek gruplarda ya da D vitamini düşüklüğü eğilimi yüksek gruplarda yapılmış çalışmalar olabilir. Bu tür durumlarda bir eksiklik türüne eğilimi arttıracak sağlık ve çevresel risklere sahip olmayan gruplar arasından çalışma grubunu seçmeye özen göstermek gerekir.

D vitamininin demir eksikliği durumuyla beraberliğinin altta yatan mekanizmaları henüz aydınlatılmamıştır. Bunun tersine, vücut demir durumunun kendisi de vitamin D düzeylerinin belirlenmesinde etki gösteriyor olabilir. Bunda ileri sürülebilecek en önemli faktör 1-alfa hidroksilaz gibi D vitamini metabolizmasında önemli olan ve aktif forma çeviren enzimlerin aktiviteleri için demire ihtiyaç duymaları ve demir eksikliği durumunda bunların aktivitelerinde düşüklük olma olasılığı ileri sürülebilir. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizle ortaya koyduğumuz modelde erkek cinsiyetinden olma, demirin çinkonun ve hemoglobin düzeylerinin yüksek oluşu

istatistiksel olarak anlamlı şekilde D vitamininin yükseklik durumunu açıklamaktaydı.

Çalışmamızda, vitamin D eksiklik ve yetersizlik durumları ile ilişkili olarak çinko ve demirin dışında bakır ve selenyum düzeylerini de değerlendirdik. Selenyum çinko ve bakır gibi eser elementleri birlikte bazı hastalık durumlarında değerlendiren makaleler olmakla birlikte vitamin D eksikliği durumunda selenyum ve bakır değerlendiren literatürde makale bulamadık. Çalışmamızda bakır D vitamini durumuyla ilişkili anlamlı bir değişiklik göstermedi. Selenyum düzeyleri vitamin D nin eksiklik ve yetersizlik durumlarının her ikisinde, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü. Ama bu iki grup kendileri arasında anlamlı fark göstermedi. Genel olarak D vitaminin belirli bir değerin altındayken selenyumun değerlerinin düşük olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu düşüklük D vitamini eksikliğinin şiddeti ile ilişkili görünmemektedir. Selenyum antioksidan savunma sistemlerinde, redoks sinyallerinde tiroid hormon metabolizmasında ve selenoproteinler içinde biyolojik önemli fonksiyonlar yapan bir eser elementtir. Şuanki bilgilerle selenyum ve D vitamini arasındaki bu ilişkinin neden sonuç bağlantısını ortaya koymak pek olası değildir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgu, önemli bir bulgu olabileceği gibi sadece serumda ölçülen konsantrasyonlardan bahsettiğimiz için taşıyıcı proteininde değişikliklere bağlı veya direkt vücutta dağılımında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olabilir. Selenoproteinlerde gördüğümüz değişikliklerle ilgili mekanizmaları açıklarken ayrıca diğer selenoproteinler hakkında bilgimiz olmadığı için daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Biz çalışmamızda D vitamini eksikliklerinin demir, selenyum, bakır, çinko gibi diğer mikronutrientlerle ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın sonuçları D vitamini düzeylerinin demir düzeyleri ile çok yakından ilişkili olduğunu, çinko selenyum gibi eser elementlerinde D vitamini eksikliği durumunda değişiklik gösterdiğini ortaya koyduk. Bunların hepsini birlikte ve demir ilişkisi ile bağlantılı diğer demir metabolizması göstergeleriyle birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle ve literatürde birlikte görülmeye eğilimleri gösterilmiş olan iki önemli toplum sağlığı problemi olan D vitamini ile demir eksikliklerinin moleküler mekanizmalarına ışık tutmada literatüre katkıda bulunacaktır. Ancak çalışmamızın “cross sectional”

dizaynı neden sonuç bağlantılarını ortaya koymamıza izin vermez. Ayrıca n sayımızın düşük olması da çalışmamızın zayıf yönlerinden olup daha büyük gruplarda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Abdullah MF (2017). Bakır (II) iyonunun karışık ligand komplekslerinin in vitro sitotoksik ve genotoksik etkilerinin sağlıklı ve kanser hücre hatlarında belirlenmesi. Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa, (Danışman: Prof. Dr. Nilüfer Çinkılıç).
- Abramowski SW., Waeber G, Gassner C, Buser A., Frey BM., Favrat B., Tissot J.D. (2014). Physiology of Iron Metabolism. *Trans Med Hemotherapy*, 41(3):213–22.
- Agostini D, Donati Zeppa S, Lucertini F, Annibalini G, Gervasi M , Ferri Marini C, Sestili P. (2018). Muscle and bone health in postmenopausal women: role of protein and vitamin D supplementation combined with exercise training. *Nutrients*, 10(8):1103.
- Akdeniz V, Kınık Ö, Yerlikaya O, Ecem A. K. A. N. (2016). İnsan sağlığı ve Beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi. *Akademik Gıda*, 14(3): 307-314.
- Akkoyun HT, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F. (2014). D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. *Atatürk Üniv Vet. Bil. Derg*, 9(3):213-219.
- Al Zarooni, AAR, Nagelkerke N, Al Marzouqi FI, & Al Darmaki, S. H. (2022). Risk factors for vitamin D deficiency in Abu Dhabi Emirati population. *PLoS One*, 17(2): 1-10.
- Al-Daghri NM, Alfadul H, Khan Kattak MN, Yakout S (2022). Vitamin D and its influence in circulating trace minerals among Arab adults with or without adequate vitamin D levels. *Science*, 34, 102012.
- Al-Graiw M.H., Draid M.M., Zaidi, A.M., Al-Griw HH. (2020). Serum Vitamin D levels and associated risk factors among libyan females living in Tripoli, Libya: A cross-sectional study. *Lib J Med Sci*, 4(4): 169.

- Alkan F.A. (2014). Akut böbrek hasarlı hastalarda farklı hemofiltrasyon modellerinin eser elementler üzerine etkilerinin araştırılması. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, (Danışman Prof Dr M. Ali Körpınar).
- Amos A, Razzaque M.S. (2022). Zinc and its role in vitamin D function. *Curr Res Physiol.* 30(5)203-207.
- Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K, Nayak A, Wesseling-Perry K, Westerman M, Hollis BW.(2014).Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Neph,* 25(3): 564-572.
- Balci S. (2021). The effect of ultraviolet index measurements on levels of vitamin D and inflammatory markers in pregnant women. *Clin Expl Obs & Gyn,* 48(4):888-892.
- Baltacı AK, Yuce K, Mogulkoc R (2018). Zinc metabolism and metallothioneins. *Biol Trace Elem Res,* 183(1): 22-31.
- Barany P. (2001). Inflammation, serum C reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant,* 16(2):224-227.
- Beer RJ, Herrán OF, Villamor E (2020). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a tropical setting: results from a nationally representative survey. *Am J Clin Nutr,* 112:1088-1098.
- Bermejo F, Garcia-Lopez S. (2009). A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol,* 15(37): 4638-4643.
- Bhat R, Hadi SM (1994). DNA Breakage by Tannic Acid and Cu (II): Sequence Specificity of the Reaction and Involment of Active Oxygen Species. *Mutat Res Environ Mutagen Rel Subj,* 313(1): 39-48.
- Bikle, Daniel D (2020). Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *J Endoc Soc,*4(2):1-20.

- Blanco Rojo R, Pérez Granados AM, Toxqui L, Zazo P, de la Piedra C, Vaquero MP. (2013). Relationship between vitamin D deficiency, bone remodelling and iron status in iron deficient young women consuming an iron fortified food. *Eur J Nutr*, 52(2):695-703.
- Boss CB, Fredeen KJ (2004). Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry, *PerkinElmer* 3.
- Bouillon R, Bischoff- Ferrari H, Willett W (2008). Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23(7):974-979.
- Cashman, KD, Sheehy T, & O'Neill CM (2019). Is vitamin D deficiency a public health concern for low middle income countries? A systematic literature review. *EurJNutr*, 58(1):433-453.
- Chang SW, Lee HC (2019). Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediat & Neonat*, 60(3):237-244.
- Chevion M (1988). A Site Specific Mechanism for Free Radical Induced Biological Damage: The Essential Role of Redox – Active Transition Metals. *Free Radic Biol Med*, 5(1): 27-37.
- Cidem M, Karacan I, Beytemür O, Kara S. (2017). Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in patients with widespread musculoskeletal pain. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 47(3):728-731.
- Claro da Silva T, Hiller C, Gai Z, Kullak-Ublick GA (2016). Vitamin D₃ transactivates the zinc and manganese transporter SLC30A10 via the Vitamin D receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 163:77–87.
- Coppeta L, Papa F, Magrini A. (2018). Are shiftwork and indoor work related to D₃ vitamin deficiency? A systematic review of current evidences. *J Env Pub Health*, 2018:7.

- Çaykara B, Öztürk G, Mutlu HH (2022). Vitamin D Deficiency to the Age and Season of Turkish Patients Admitted to Family Medicine: A Retrospective Hospital-based Study in Istanbul. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital*, 62(4):0-0.
- Çiftçi O. (2013). Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Vitamin D Düzeyleri. PAÜ. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Denizli, (Danışman: Prof. Dr. Mustafa Kılıç).
- Dadda S, Azekour K, Sebbari F, El Houate B, El Bouhali B (2021). Sun exposure, dressing habits, and vitamin D status in Morocco. *In E3S Web of Conferences*, 319(5):01097.
- Deeb KK, Trump DL, Johnson CS (2007). Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Rev Cancer*.7(9):684-700.
- Divakar U, Sathish T, Soljak M, Bajpai R, Dunleavy G, Visvalingam N, Car J. (2020). Prevalence of vitamin D deficiency and its associated work-related factors among indoor workers in a multi-ethnic southeast Asian country. *Int J Env Res Pub Health*, 17(1): 164.
- Dusso SA, Brown AJ, Slatopolsky E (2005). Vitamin D. *Am J Physiol-Renal Physiol*, 289(1):1-225.
- Dutta TK, Mukta, V. (2012). Trace elements. *Medicine*, 22:353-357.
- Eid R, Arab NT (2017). Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a re-examination of existing paradigms. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1864(2), 399-430.
- Ercan KE.(2017). 2017 Yılında S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran yetişkin hastalardan demir eksikliği olanlar ile olmayanların D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması. S.B.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aile Hekimliği Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. Seçil Arıca).

- Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V (2008). Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Arch Neurol*, 65(10):1348–1352.
- Pedrosa LFC, Barros NAB, Leite-Lais L (2021). Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID 19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN*, 47: 9-27.
- Fidan F, Alkan MB, Tosun A. (2014). Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Turk J Osteoporos*, 20(2):71-74.
- Gabaj NN, Unic A, Miler M, Pavicic T, Culej J, Bolanca I, Mahecic DH, Kopcinovic LM, Vrtaric, A (2020). In sickness and in health: Pivotal role of vitamin D. *Biochemia Medica*, 30(2):202-214.
- Ghaith MM, El-Boshy M, Almasmoum H, Abdelghany AH, Azzeh FS, Almainani RA, Idris S, Ahmad J, Mahbub AA, BaSalamah MA, Elzubeir ME, Refaat B (2022). Deferasirox and vitamin D3 co-therapy mitigates iron-induced renal injury by enhanced modulation of cellular anti-inflammatory, anti-oxidative stress, and iron regulatory pathways in rat. *J Trace Elem Med Biol*. 74:127085.
- Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD (2018). Vitamin D: classic and novel actions. *Annals Nutr Metab*, 72(2):87-95.
- Gonoodi K, Tayefi M, Saberi-Karimian M, Amirabadi Zadeh A, Darroudi S, Farahmand SK, Abasalti Z, Moslem A, Nematy M, Ferns GA, Eslami S, Mobarhan MG (2019). An assessment of the risk factors for vitamin D deficiency using a decision tree model. *Europe PMC plus*. 13(3):1773-1777.
- Gustafsson MK, Romundstad PR, Stafne SN, Helvik AS, Stunes AK, Mørkved S, Syversen, U (2019). The effect of an exercise program in pregnancy on vitamin D status among healthy, pregnant Norwegian women: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1):1-10.

- Güzelçiçek A, Demir M, (2019). 6-18 ay arası çocuklarda beslenme alışkanlıkları ile anemi arasındaki ilişki ve bunların ebeveynlerinin eğitimi durumunun değerlendirilmesi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty)*, 16(2):352-357.
- Han SS, Kim M, Kim H, Lee SM, Oh YJ, Lee JP (2013). Non linear relationship between serum 25 hydroxyvitamin D and hemoglobin in Korean females: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey, *PLoS One* 8(8):1-7.
- Hart MM, Lanham-New KH, SA& Botelho PB (2020a). Exploring the impact of individual UVB radiation levels on serum 25-hydroxyvitamin D in women living in high versus low latitudes: A cross-sectional analysis from the D-SOL study. *Nutrients*, 12(12):3805.
- Hirschler V, Molinari C, Maccallini G, Intersimone P, Gonzalez CD (2019). Vitamin D levels and cardiometabolic markers in indigenous argentinean children living at different altitudes. *Global Pediatric Health*, 6: 1-8.
- Holick MF. (2003_a). Vitamin D: A Millenium Perspective. *J Cell Biochem*, 88: 296-307.
- Holick MF (2006_b). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc*. 81(3):353-373.
- Huang H-Y, Lin T-W, Hong Z-X, Lim L-M (2023). Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 24: 3751.
- Ibrahim KS, Saleh ZA, Shaban EE (2011). Protective effects of zinc and selenium against benzene toxicity in rats, *Toxicol Ind Health*, 27(6):537-45.
- Jablonski NG, Chaplin G (2018). The roles of vitamin D and cutaneous vitamin D production in human evolution and health. *Int J Paleopat*, 23, 54-59.
- Jeon SM, Shin EA (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp & Mol Mede*, 50(4), 1-14.

- Jiang YJ, Bikle DD (2014). LncRNA: a new player in 1,25(OH)₂ vitamin D₃/VDR protection against skin cancer formation. *Exp Dermatol*, 23(3):147–150.
- Junges C, Machado TD, Nunes Filho PRS, Riesgo R, Mello EDD (2020). Vitamin D deficiency in pediatric patients using antiepileptic drugs: Systematic review with meta-analysis. *Jornal de Pediatria*, 96(5): 559-568.
- Kamar V. (2016). ICP-oes ile ökse otunda ağır metal tayini. AÜ. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Prof Dr Mustafa Taştekin).
- Karacan M, Usta A, Biçer S, Baktır G, Gündoğan İG, Usta SC, Akinci G. (2020). Serum vitamin D levels in healthy urban population at reproductive age: effects of age, gender and season. *Cent Eur J Pub Health*, 28(4): 306-312.
- Katsumata S, Katsumata R, Matsumoto N, Inoue H, Takahashi N, Uehara M. (2016). Iron deficiency decreases renal 25-hydroxyvitamin D₃-1-hydroxylase activity and bone formation in rats. *BMC Nutrition*. 2(33):2-7.
- Kelly RE, Mally MI, Evans DR (1986). The Dihydroorotase Domain of the Multifunctional Protein CAD. *J Biol Chem* 261: 6073-6081.
- Kerdiğe K (2019). Karanfil Bitkisinde (*Syzygium Aromaticum*) Uçucu Bileşenlerin Ve Eser Elementlerin Analizi. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Nurhayat Özdemir).
- Kılıcaslan AÖ, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI (2018). The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(13):1727-1734.
- Klug A, Rhodes D (1998). Zinc Fingers: A Novel Protein Motif for Nucleic Acid Recognition. *TIBS* 7: 464-473.

- Kondaiah P, Yaduvanshi PS, Sharp PA, Pullakhandam R (2019). Iron and Zinc Homeostasis and Interactions: Does Enteric Zinc Excretion Cross-Talk with Intestinal Iron Absorption? *Nutrients*,11(8):1885.
- Lamy K, Portafaix T, Brogniez C, Lakkala K, Pitkänen MR, Arola A, Rakotoniaina S (2021). UV-Indien network: ground-based measurements dedicated to the monitoring of UV radiation over the western Indian Ocean. *Earth System Science Data*, 13(9):4275-4301.
- Libon, F, Courtois, J, Le Goff C, Lukas P, Fabregat-Cabello N, Seidel L, Nikkels AF(2017). Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Arch. Osteoporos*, 12(1):66.
- Lin X, Meng X, Song Z (2019). Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Am J Transl Res*.11(9):5285-5300.
- Maret W (2017). Zinc in Cellular Regulation: The nature and significance of zinc signals. 18: 2285.
- Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon, P, Pettifor JM, Adeyemo A, Williams TN, Atkinson SH (2020a). Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 8(1):134-142.
- Mogire RM, Muriuki JM, Morovat A, Mentzer AJ, Webb EL, Kimita W, Ndungu FM, Macharia AW, Cutland CL, Sirima SB, Diarra A, Tiono AB, Lule SA, Madhi SA, Prentice AM, BejonP, Pettifor JM, Elliott AM, Adeyemo A, Williams TN, Atkinson SH(2022b). *Nutrients* 14(7):1372.
- Moran-Lev H, Galai T, Yerushalmy-Feler A,Weisman Y, Anafy A, Deutsch V, Cipok M, Lubetzky R, Cohen S (2019).Vitamin D decreases hepcidin and inflammatory markers in newly diagnosed inflammatory bowel disease

- paediatric patients: a prospective study. *J. Crohns Colitis*. 13(10):1287-1291.
- Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Chermahini FA, Godderis L (2019). Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Env Int*, 122: 67-90.
- Mumena CH, Mudhihir MH, Sasi R, Mlawa M, Nyerembe S, Akimbekov NS, Razzaque MS (2021). The relevance of vitamin D in the oral health of HIV infected patients. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 211, 105905.
- Neill CM., Kazantzidi A, Ryan, MJ, Barber N.Sempos CT, Durazo-Arvizu RA Cashman, KD. (2016). Seasonal changes in vitamin D-effective UVB availability in Europe and associations with population serum 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 8(9):533.
- Nishi Y, Kawate R, Usui T (1980). Zinc metabolism in thyroid disease. *Postgrad Med J* 56(662):833-837.
- Okan F, Zincir H, Deveci K. (2022). The Effect of Sun Light Exposure to the Level of Vitamin D in Elderly People Living in Nursing Home. *J Clin Densitometry*, 25(2):261-271.
- Owens DJ, Allison R, Close GL (2018). Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges. *Sports Med*. 48(1):3-16.
- Önal, H. Y., & Demirci, Z. (2020). İmmün Sistemin Gelişmesinde ve Desteklenmesinde Besin Desteklerinin Rolü. *Sağlık Profesyonelleri Araştırma Dergisi*, 2(3):137-147.
- Öztürk TŞ (2023). Gebelerde D vitamini eksikliği prevalansı ve D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerin belirlenmesi: Yozgat İli Örneği. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tokat, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Döndü Batkın Ertürk).

- Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, Young AR. (2019). Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Brit J Dermatol*, 181(5):916-931.
- Pektaş E, Aral YZ, Yenisey Ç. (2015). The Prevalance of Anemia and Nutritional Anemia in Primary School Children in the City of Aydın. *Meandros Med J*, 16: 97-107.
- Pistis KD, Westerberg P-A, Qureshi AR, Beshara S, Sterner G, Barany P, Linde T. (2023). The effect of high-dose vitamin D supplementation on hepcidin-25 and erythropoiesis in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 24(1):20.
- Prosser DE Jones G (2004). Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, 29(12):664-673.
- Ramadhan MS (2017). Republic Of Turkey Firat University The Graduate Institution Of Natural And Applied Sciences Determination Of Mineral And Trace Element In Some Medicinal Plants In North Region Of Iraq By Spectroscopic Method. Firat Üniversitesi, Elazığ, (Danışman: Prof Dr Ali Ölçücü)
- Ramasamy I (2020). Vitamin D metabolism and guidelines for vitamin D supplementation. *Clin Biochem Rev*, 41(3):103.
- Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., & Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4): 696-710.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE (2012). The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement, *Endocrine Reviews*, 33:456-492.
- Rucker RB. (2001). Handbook of vitamins. 3rd ed, Marcel Dekker, Inc. New York.
- Saccone D, Asani F, Bornman L (2015). Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, *Genetics and Epigenetics*, 561(2):171-180.

- Sarkar S, Gaddameedhi S. (2020). Solar ultraviolet- induced DNA damage response: Melanocytes story in transformation to environmental melanomagenesis. *Env Mol Mut*, 61(7):736-751.
- Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients dit congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutrit*, 83(4):754–759.
- Serinkan Cinemre FB, Cinemre H, Karacaer C, Aydemir B, Nalbant A, Kaya T ve Tamer A. (2016). Midkine in vitamin D deficiency and its association with anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies. *Inflamm Res*, 65(2):143-50.
- Sevinç L (2018). Vitamin D eksikliklerinde vitamin D metabolizması ile ilişkili proteinlerin gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi. Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimler Enstitüsü, Sakarya, (Danışman: Doç. Dr. Fatma Behice Cinemre).
- Shams B, Afshari E, Tajadini M, Keikha M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, Kelishadi R (2016). The relationship of serum vitamin D and Zinc in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-III study. *Med. J. Islam. Repub. Iran*, 30: 430.
- Siniscalchi A, Murphy S, Cione, E, Piro L, De Sarro G, Gallelli L (2020). Antiepileptic drugs and bone health: *Current concepts. Psychopharm Bull*, 50(2):36-44.
- Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A (2019). A narrative role of vitamin D and its receptor: with current evidence on the gastric tissues. *Int J Mol Sci*,20(15):3832.
- Soleiman FR, Vafa M, Abiri B, Safavi, M. Effects of Iron on Vitamin D Metabolism: A Systematic Review. *Int J Prev Med*, 7: 126.

- Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S (2017). Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. *BMC Public Health*, 17(1):1-25.
- Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF (1979). Target cells for 1,25 dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*,206(4423):1188-1190.
- Şahin B, Çanakçı Adıgüzel G (2022). Çiğ Süt Örneklerinde Ağır Metal Düzeyinin Belirlenmesi. *Vet Sci Pract*, 7(2):61-65.
- Tabrizi R, Moosazadeh M, Akbari M, Dabbaghmanesh MH, Mohamadkhani M, Asemi Z, Lankarani KB (2018). High prevalence of vitamin D deficiency among Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Iranian J Med Sci*, 43(2):125-139.
- Terri D. Johnson-Wimbley David Y. Graham (2011). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroent*, 4(3): 177–184.
- Thach TQ, Tsang H, Cao P, Ho LM. (2018). A novel method to construct an air quality index based on air pollution profiles. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221(1):17-26.
- Uçan B, Delibaşı T. (2015). Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık. *Abant Med J*, 4(4):428-435.
- Umar M, Sastry KS, Chouchane AI (2018). Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci*,19(6):1618.
- Ustaoglu ŞG (2020). The effects of levetiracetam as anti-epileptic drug on bone and vitamin D metabolism, *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2020;40(3):349-57.

- Ülkü B (2001) Demir eksikliği anemisi. Klinik hematolojinin ABC'si. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; Anemiler Sempozyumu, 19-20 Nisan, Türkiye, 23-32.
- Valdivielso JM, Fernandez E (2006). Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*,371(1-2):1-12.
- Vázquez-Lorente H, Molina-López J, Herrera-Quintana L, Gamarra-Morales Y, López-González B. Planells E. Effectiveness of eight-week zinc supplementation on vitamin D (3) status and leptin levels in a population of postmenopausal women: a double-blind randomized trial (2021). *J. Trace Elem. Med. Biol.* 65: 126730.
- Vranic L, Mikolasevic I, Milic S (2019). Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina* 558(9):541.
- Wakeman M (2021). A literature review of the potential impact of medication on vitamin D status. *Risk Management and Healthcare Policy*, 14:3357-3381.
- Wang N, Chen R, Liu Y, Yu J, Yang T, Hua H, Liu Y. (2020). The Relationship Between PM 2.5 and the Action Spectrum of Ultraviolet Radiation for Vitamin D Production Based on a Manikin Model. *IEEE Access*, 8:28718-28734.
- Wright I, Blanco Rojo R, Fernández MC, Toxqui L, Moreno G, Pérez Granados AM. (2013). Bone remodelling is reduced by recovery from iron deficiency anaemia in premenopausal women. *J Physiol Biochem*, 69(4):889-96.
- Yang C, Li D, Tian Y, Wang P (2021). Ambient Air Pollutions Are Associated with Vitamin D Status. *Int J Env Res Public Health*, 18(13):6887.
- Yiğenoğlu A. (2007). Eser element tayini ile ban otu bitkisinin yetiştiği bölgenin tahmini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. Hasan AYDIN).

- Yoon JW, Kim SW, Yoo EG, Kim MK (2012). Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia. *Korean J. Pediatr*, 55: 206-211.
- Yörük O. (2008). Ergene havzasında yetiştirilen ayçiçek bitkisinde (*Helianthus annuus* L.) bazı eser element içeriklerinin ICP-OES ile tayini. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. Gülay Şeren)
- Zayny A, Almokhtar M, Wikvall K, Ljunggren Ö, Ubhayasekera K, Bergquist J, Norlin M (2019). Effects of glucocorticoids on vitamin D3-metabolizing 24-hydroxylase (CYP24A1) in Saos-2 cells and primary human osteoblasts. *Mol Cell Endocr*, 496:110525.
- Zhang S, Miller DD, Li W (2021_a). Non-musculoskeletal benefits of vitamin D beyond the musculoskeletal system. *Int J Mol Sci*, 22(4):2128.
- Zhang J, Cao, ZB. (2022_b). Exercise: A Possibly Effective Way to Improve Vitamin D Nutritional Status. *Nutrients*, 14: 2652.
- Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. (2014). The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin/ferroportin axis in monocytes. *J Clin & Trans Endocr* 1: 19-25.