



**T.C**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ,  
KARACİĞER FONKSİYON TEST PARAMETRELERİ VE  
DİĞER DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ebru YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TOKAT**

**2018**



**T.C.**  
**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ,  
KARACİĞER FONKSİYON TEST PARAMETRELERİ VE  
DİĞER DEMOGRAFİK VERİLERLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ebru YILDIZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Ramazan TETİKÇOK**

**TOKAT**

**2018**

## TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde mesleki bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Ramazan TETİKÇOK'a ve Aile Hekimliği Anabilim dalı başkanı Dr. Öğr. Üyesi Nagihan YILDIZ ÇELTEK'e Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Öğr. Üyesi Yunus Emre KUYUCU'ya, asistanlık eğitimim boyunca çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ebru YILDIZ

Tokat – 2018

## ÖZET

### **D Vitaminin Hemogram Parametreleri, Karaciğer Fonksiyon Test Parametreleri ve diğer Demografik Verilerle İlişkisi**

**GİRİŞ:** D vitamini hormon benzeri etkileri bulunan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminlerin grubunda yer almaktadır. Sadece kemik üzerine etkisinin olmadığı aynı zamanda pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada hematopoetik sistem göstergeleri olan hemogram parametreleri ile D vitamini sentezinde etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, güneşe maruz kalınan süre ve D vitamini sentezinde primer görev alan organ olan karaciğerin fonksiyonlarının D vitamini düzeyi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM:** Çalışmamızda 01.01.2011–01.01.2016 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniklerine herhangi bir sebeple başvuran ve başvuru anında ilk defa D vitamini seviyesi bakılan hastaların verileri retrospektif incelendi. D vitamini ile eş zamanlı hemogram tetkiki ve ALT, AST düzeyleri bakılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kriterlere uyan 1004 hasta mevcuttu. Hastaların D vitamini grupları 20 ng/mL'nin altı, 20-30 ng/mL arası ve 30ng/mL'nin üzeri şeklinde ayrıldı. İlk grupta 761 kişi, ikinci grupta 123 kişi ve üçüncü grupta 120 kişi mevcuttu. 1. gruptan istatistiksel örneklem ile 138 kişi çalışmaya alındı. Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 19 yazılımı kullanılmıştır.

**BULGULAR:** D vitamini grupları ile RBC( $p=0,001$ ), HGB( $p<0,001$ ) değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilirken MCV, HCT, RDW, PLT, MPV, PDW, WBC, NEU, LEU, EOS, MONO değerleri arasında anlamlı ilişki ( $p>0,05$ ) bulunamadı. D vitamini grupları ile ALT ve AST düzeyleri arasında anlamlı farklılık ( $P>0,05$ ) saptanmadı. D vitamini eksikliği kadın cinsiyette daha fazla iken D vitamini yetersizliğinin erkek cinsiyette daha fazla olduğu tespit edilmiştir( $p=0,003$ ). Orta yaş grubu (66-79) kişilerde D vitamini eksikliği yaygın iken genç yaşta (18-65) D vitamini yetersizliği ve normal düzeyleri yaygın tespit edildi ( $p<0,001$ ). Kırsal kesimde yaşayanlarda D vitamini eksikliği yaygın iken kentte yaşayanlarda D vitamini yetersizliği yaygın saptandı ( $p<0,001$ ).

**SONUÇ:** Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile HMG ve RBC parametreleri arasında ilişki tesbit edilmiştir. D vitamini düzeylerinin MCV, RDW, WBC ve hücresel elemanları, PLT ve trombosit parametreleri, ALT, AST düzeyleriyle ilişkisi tesbit edilmemiştir. Cinsiyet, yaş ve yerleşim yerinin kişinin D vitamini düzeyinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlar D vitamininin hematopoitik sistem üzerindeki etkilerinin deneysel ve klinik olarak ileri araştırılması gerektiğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** D Vitamini, Karaciğer fonksiyon testleri, Hemogram parametreleri



## ABSTRACT

### **Relationship Between Vitamin D and Complete Blood Count Parameters, Liver Functions Tests Parameters and Other Demographic Data**

**INTRODUCTION:** Vitamin D which has hormon-like effects, is a group sterol. It is located in liposoluble vitamins group. About vitamin D it is known that not only affect bones but also has pro- apoptotic, anti-inflammation and immune modulation specialities. In this study we aimed research the relationship between vitamin d levels and complete blood count parameters ,that hematopoietic system indicators,and age, gender, duration of exposing to sunlights which are considered to be effective on vitamin D synthesis and liver that one of the primer organs on the synthesis on vitamin D, functions tests.

**METHODS:** In our study data of 1004 patients who refer to internal medicine clinic of our hospital between the dates of 01.01.2011–01.01.2016 and stuiied vitamin D level for first time at referring time, analysed retrospectively. Patients, who have missing information about CBC, ALT, AST at referring, were excluded from the study. Vitamin D levels were classified as <20, 20-30 and >30. Groups contain 761, 123 and 120 patients ,respectively. 138 patients amoong first group were chosen via statistically sample. Statistical analysis was carried out using the SPSS statistic 19.

**FINDINGS:** Stastistacally meaningful correlation was detected between Vitamin D level groups and RBC (P=0,001) and HGB (p<0,001) while meaningful relationship was not found between vitamin D and MCV,HCT,RDW,PLT,MPV, PDW, WBC, NEU, LEU, EOS,MONO values.(p>0.05) Incidence of failure of vitamin D is higher in women while incidence of vitamin D insufficiency is higher in men. Vitamin D

failure is more common in mean age group (66-79), vitamin D insufficiency and normal vitamin D levels are more common in young age group (18-65) ( $p < 0,001$ ) Vitamin D failure is more common in rural population while vitamin D insufficiency is more common in urban population.

**CONCLUSION:** In our study statistically meaningful correlation was detected between Vitamin D level and RBC and HGB detected. There is no meaningful relationship about Vitamin D with MCV, RDW, WBC and cellular parameters, PLT, ALT and AST. It is seen that gender, age and localization have impact on vitamin D levels. These results indicate necessity of experimental and clinical research for effects of vitamin D on hematopoietic system.

Key words: Vitamin D, Hemogram Parameters, Liver Functions Tests

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iii
ŞEKİL DİZİNİ .....	viii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
KISALTMALAR ve SİMGELER .....	ix
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. D Vitamini.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. D Vitaminin Kaynağı, Sentezi ve Metabolizması .....	3
2.1.2. D vitaminin Etki Mekanizması .....	5
2.1.3. D Vitaminin Etkileri .....	6
2.1.3.1 Kalsiyum-Fosfor ve Kemik Metabolizmasına Etkileri .....	6
2.1.3.2. İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri.....	7
2.1.4. D Vitaminin Labaratuar Değerlendirmesi .....	9
2.1.5 D Vitamini Tedavisi.....	10
<b>2.2. Hemogram Parametreleri.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri.....</b>	<b>15</b>
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Çalışma Evreni .....</b>	<b>16</b>



<b>3.2. Çalışma Düzenegi ve Çalışma Grupları .....</b>	<b>16</b>
<b>3.3.Çalışmanın Yapıldığı Bölge .....</b>	<b>17</b>
<b>3.4. Değerlendirilen Parametrelerin Ölçüm Metodu .....</b>	<b>17</b>
<b>3.5 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6. Etik Kurul Onay .....</b>	<b>18</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. Demografik Bulgular.....</b>	<b>19</b>
4.1.1. Genel Sayı.....	19
4.1.2. Cinsiyet .....	19
4.1.3.Yaş .....	20
4.1.4 Yerleşim.....	20
<b>4.2. Nicel Değişkenlere Göre Bulgular .....</b>	<b>21</b>
4.2.1. Kan Parametre verileri .....	21
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>26</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>32</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>33</b>
<b>EK 1. Etik Kurul Onay Formu .....</b>	<b>42</b>

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 D 2 ve D 3 vitaminlerinin kimyasal yapıları.....	3
Şekil 2 Vitamin D Metabolizması.....	5

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Klinik pratikte tavsiye edilen önerilerin sınıflandırılma kriterleri.....	12
Tablo 2 D Vitamini Preparatları.....	12
Tablo 3 D vitamini düzeyi gruplarının cinsiyet ile analizi.....	19
Tablo 4 D vitamini düzeyi gruplarının yaş ile analizi.....	20
Tablo 5 D vitamini düzeyi gruplarının yerleşim ile analizi .....	21
Tablo 6 Eritrosit ve ilişkili parametrelerinin D vitamini düzeyi ile analizi .....	22
Tablo 7 HGB ile RBC arasındaki ilişkinin analizi.....	23
Tablo 8 Trombosit ve ilişkili parametrelerinin D vitamini düzeyi ile analizi.....	23
Tablo 9 Lökosit ve lökosit hücrelerin D vitamini düzeyi ile analizi.....	24
Tablo 10 ALT ve AST'nin D vitamini düzeyi ile analizi .....	25

## **KISALTMALAR ve SİMGELER**

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

25(OH)D vitamini: 25 hidroksi D vitamini

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

MED: Minimal Eritem Dozu

UV-B: Ultraviole- B

VDR: Vitamin D reseptörü

IU: International Unit

CYP: Sitokrom P

PTH: Parathormon

FGF-23: Fibroblast büyüme faktörü-23

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

PKA: Protein Kinaz A

PLC: Fosfolipaz C

PI-3 kinaz: Fosfatidil inozitol 3 kinaz

MAP kinaz: Mitogen Activated Protein kinaz

RXR: Retinoid X Reseptör

VDRE: Vitamin D responsive element

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması

IOM: Institute of Medicine

TEMED: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

µg: mikrogram

ng: nanogram

fL: fentoLitre

g: gram

mg: miligram

mL: mililitre

m<sup>3</sup>: metreküp

WBC: Beyaz Kan Hücresi

NEU: Nötrofil

LYM: Lenfosit

MONO: Monosit

EOS: Eozinofil

RBC: Kırmızı kan hücresi

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

PLT: Trombosit

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

IL-6 : interlökin-6

TNF- $\alpha$  : Tümör nekrozis faktör alfa

< : küçüktür

> : büyüktür

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitaminler hücre fonksiyonlarının metabolizmasının normal şekilde gerçekleşmesi için gerekli olan vücut tarafından üretilmeyen ya da eser miktarda üretilmesi nedeni ile ekzojen almak zorunda olduğumuz organik bileşiklerdir (1). D vitamini hormon benzeri etkileri bulunan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminlerin grubunda yer almaktadır (2). D vitamini biyolojik olarak aktif değildir, ancak çeşitli biyolojik aktivitelerle 1,25dihidroksi (1,25(OH)<sub>2</sub>) vitamin D' ye dönüşerek aktif hormonal formu oluşur (3).

D vitaminine ait reseptörler T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda gösterilmiştir. Sadece kemik üzerine etkisinin olmadığı aynı zamanda pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (4-6).

D vitamini eksikliği sayısız sağlık sonuçlarına sahip pandemi olarak kabul edilmiştir (7,8). Düşük D vitamini seviyeleri artmış tip 1 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, kognitif fonksiyonlarda azalma, depresyon, otoimmünite, alerji ve gebelik komplikasyonları riski ile ilişkili bulunmuştur (7-9).

Bu çalışmada hematopoetik sistem göstergeleri olan hemogram parametreleri ile D vitamini sentezinde etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, güneşe maruz kalınan süre ve D vitamini sentezinde primer görev alan organ olan karaciğerin fonksiyonlarının D vitamini düzeyi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D Vitamini

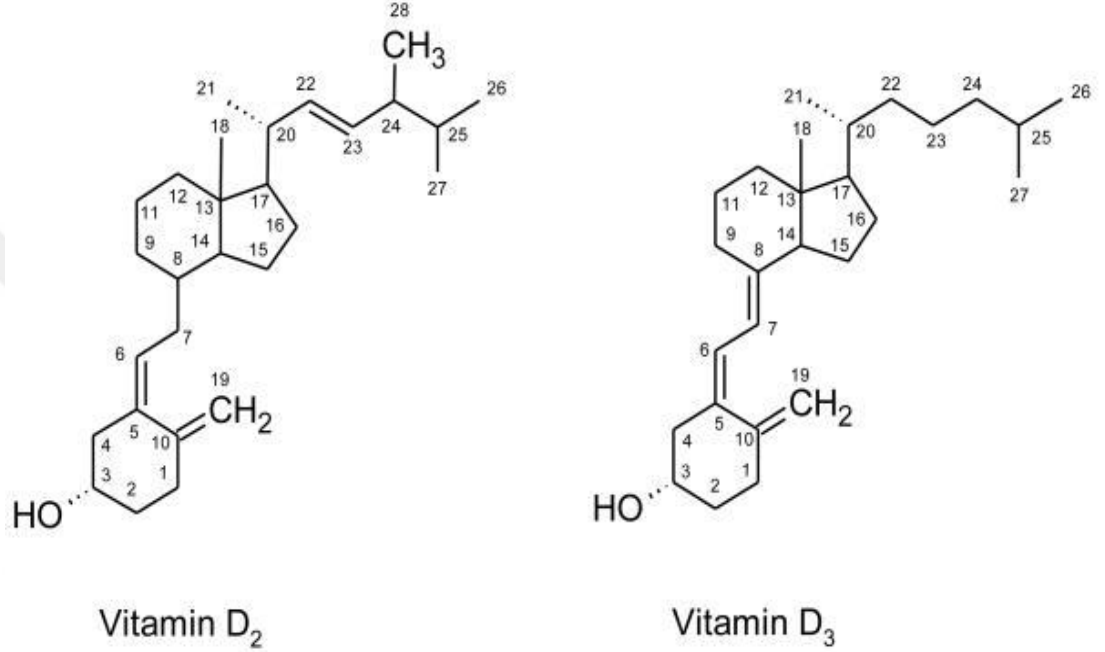
Vitaminler hücre fonksiyonlarının metabolizmasının normal şekilde gerçekleşmesi için gerekli olan vücut tarafından üretilmeyen ya da eser miktarda üretilmesi nedeni ile ekzojen almak zorunda olduğumuz organik bileşiklerdir (1). D vitamini hormon benzeri etkileri bulunan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminlerin grubunda yer almaktadır (2). D vitamini biyolojik olarak aktif değildir, çeşitli biyolojik aktivitelerle 1,25dihidroksi(1,25(OH)<sub>2</sub>) vitamin D' ye dönüşüm aktif hormonal formu oluşturur (3). Diyet dışında kaynakları olması ile gerçek anlamda vitamin değildir. Bunun yerine bu temel besin, diyet ile temin edilmediğinde steroid öncüsünden sentezlenen prohormondur (10).

D vitamininin enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklık cevabında rol aldığı ve eksikliğinde enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı, otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonu için risk oluşturduğu bilinmektedir (11-13). Yapılan çalışmalarda akut alt solunum yolu tanısı ile takip edilen yenidoğan hastalarda raşitik olmayan vitamin D eksikliği saptanmıştır (14-16). Gebeliğinde D vitamini yetersizliği olan annelerin çocuklarında hışıltılı atak riskinde artış görüldüğü saptanmıştır (17). Aktif D vitamini immün sistemde kompleks bir role sahiptir. Bu vitaminin T lenfositlerinde önemli düzenleyici etkisi bulunmaktadır. D vitamini eksikliği tüberküloz gelişiminde temel risk faktörlerinden olup tüberküloz hastaları genel popülasyondan daha düşük D vitamin düzeyine sahiptir (18).

Aktif D vitamini kanser hücrelerinde çoğalmayı önleyen en güçlü inhibitörlerden birisidir. Kanser hücrelerinde hücre differansiyasyonunu düzenlediği, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe ettiği, tümör hücrelerinin yayılımını engellediği düşünülmektedir (19). Ayrıca D vitamini eksikliği hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği insidansında ve mortalitede artış gibi kardiyak risklerle ilişkili bulunmuştur (20). Raşitizm hastalarında gelişen kardiyomyopatinin D vitamini tedavisi ile düzeltildiği gösterilmiştir(21). Fetal ve postnatal dönemlerdeki yeterli D vitamininin beyin gelişimi ve zihinsel fonksiyonlar açısından önemli olduğu düşünülmektedir (22-24).

### 2.1.1. D Vitaminin Kaynağı, Sentezi ve Metabolizması

D vitaminin D2 ve D3 vitamini olmak üzere iki farklı formu bulunmaktadır (şekil 1). D2 vitamini bitki ergosterolünden elde edilen 28 karbonlu moleküldür. D3 vitamini ise kolesterolün 27 karbonlu türevidir. D2 vitaminin D3 vitaminin den farkı fazladan bir metil grubu ile 22 ve 23 karbonları arasında çift bağ içermesidir (25).



Şekil 1 D 2 ve D 3 vitaminlerinin kimyasal yapıları

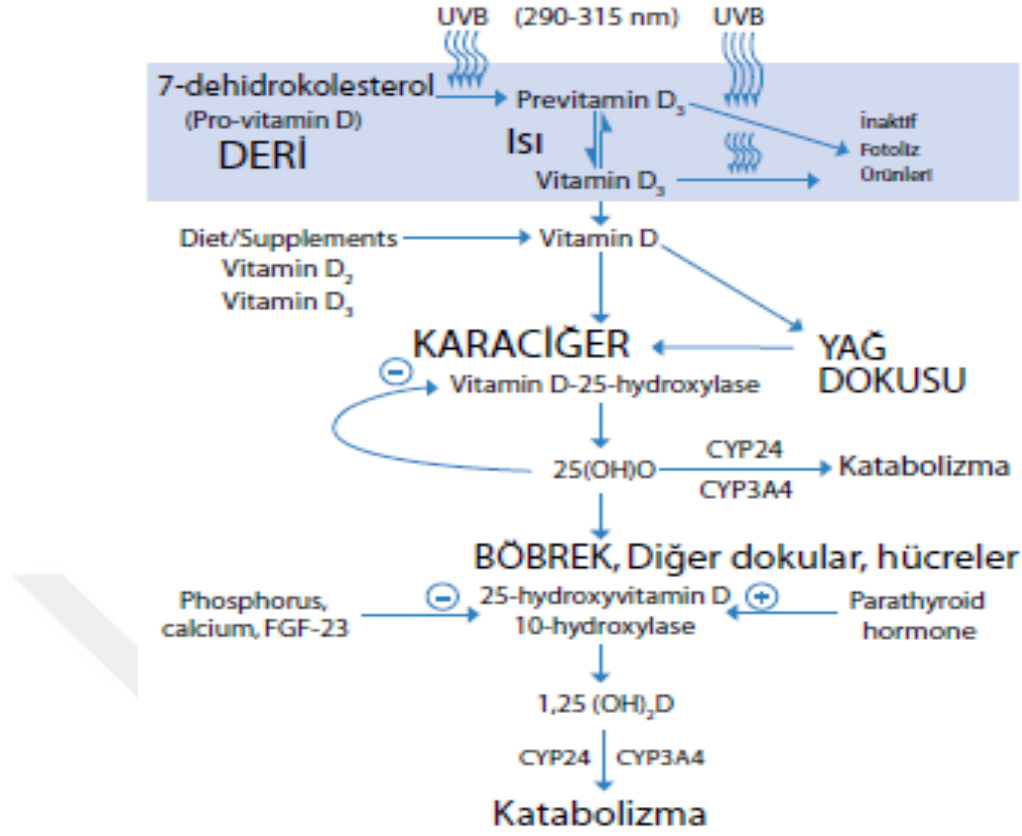
Vitamin D2 (ergokalsiferol) sadece bitkisel gıdalarla alınırken, vitamin D3 (kolekalsiferol) hayvansal gıdalarla alınmakta aynı zamanda güneş ışını varlığında insan derisinde biyokimyasal yolla üretilmektedir (2). D vitaminin ana kaynakları güneş ışığı, D vitamini takviyesi ve diyet ile alımdır. Önemli miktarlarda doğal D vitamini içeren gıdaların sayısı azdır. Bu gıdalar arasında morina balığı, mantar, somon, sardalya ve ton balığı gibi yağlı balıklar bulunmaktadır. Ekzojen yolla alınan veya endojen yolla üretilen D vitamini yağ hücrelerinde depolanır ve gerektiğinde dolaşıma salınır (26). Giyinme alışkanlıkları, cilt rengi, güneş ışınlarından koruyucu kremler, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (zenith açısı), mevsim, yaş gibi birçok faktöre bağlı olarak ciltte D vitamini üretimi değişmektedir (27,28). Güneş ışığına maruz kalmanın vücuttaki D vitamini sentezi

üzerine etkisi, güneş ışığına temas eden vücudun yüzey alanına bağlıdır (29). Tüm vücudun minimal eritem dozu (MED) oluşturacak şekilde güneş ışığı ile temas etmesi 10000-25000 IU oral vitamin D2 dozuna eşdeğer D vitamini sentezini sağlamaktadır (30).

Diyetten alınan veya ciltten sentezlenen D vitamini biyolojik olarak aktif olmayıp hedef dokularda etkisini gösterebilmesi için biyolojik olarak aktif formuna dönüşmesi gerekmektedir (31,32). Ciltte ultraviyole-B (UV-B) etkisiyle D3 vitamini sentezlendikten sonra kılcal damar yolu ile dolaşıma geçer ve D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Diyet ile alınan D2 ve D3 vitamini ise şilomikronlar ile lenfatik sisteme emilir. Buradan venöz sisteme geçerek dolaşımda DBP ve lipoproteinlere bağlı olarak karaciğere taşınır (33). Karaciğerde D vitamini bağlayıcı proteinden ayrılan D vitamini sitokromP (CYP) 450 enzimi olan 25-hidroksilaz (25(OH)az; CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1, CYP2J3 olarak da bilinir) enzimi ile 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D=(kalsidiol)' e dönüştürülür. Karaciğerden dolaşıma geçen 25(OH)D vitamini tekrar DBP' ye bağlanarak böbreğe taşınır. Renal tübül hücresinin plazma membranında bulunan megalin reseptörleri ile hücre içerisine alınır (34,35). Böbreklerde 25(OH)D vitamini mitokondriyal enzim olan 1 $\alpha$ -hidroksilaz (1-OH<sub>az</sub>; CYP27B1 olarak da bilinir) ile D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D=kalsitriol)'e (Şekil 2) metabolize edilir (26). Ayrıca böbreklerde mitokondriyal sitokrom P 450 (CYP24) enzimi olan 24-hidroksilaz(24(OH)az) ile 25(OH) D vitamini ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitaminini metabolize olmaktadır (32). 24-hidroksilaz enzimi aktif D vitamininden 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D vitamini (kalsitroik asit) üreterek ya da 25(OH)D vitamininden 24,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini üreterek vücuttaki hedef dokuların aktif D vitamini miktarını azaltır (35).

Aktif D vitamini sentezinin primer enzimi 1 $\alpha$  hidroksilazdır. Böbreklerde aktif D vitamini üretimi dolayısıyla 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivasyonu paratiroid hormonu (PTH) ile uyarılırken fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), hiperkalsemi, hiperfosfatemi ile inhibe edilmektedir (26).





Şekil 2 Vitamin D Metabolizması

### 2.1.2. D vitamininin Etki Mekanizması

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkileri aktif D vitamini ile olmaktadır (30). Aktif D vitamini birçok dokuda vitamin D reseptörüne (VDR) spesifik, yüksek afinite ile bağlanarak etki gösterir (36). D vitamininin biyolojik aktivitesi, yavaş genomik ve hızlı non- genomik olarak gerçekleşir (37). Bu vitaminin genomik etkisi nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonu ile gerçekleşir. Non-genomik etkisi ise hücre membranı üzerindeki VDR 'nin kalsiyum (Ca), klorür (Cl) gibi elektrolitlerin trans-membran geçişinin regülasyonu ile ya da siklik adenosin monofosfat (cAMP), protein kinaz A(PKA), fosfolipaz C(PLC), fosfatidil inozitol-3 kinaz(PI-3 kinaz) ve Mitojen activated protein kinase(MAP kinaz) gibi hücre içi sinyal enzimleri ile gerçekleşmektedir (34).

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörde bir ligant bağlayıcı bölge ile bu

reseptörün DNA' ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmaklı çıkıntı ve bu yapıyı kararlı halde tutan çinko atomu içermektedir. Aktif D vitamini VDR'ye bağlandıktan sonra intranükleer retinoid-x reseptör (RXR)'ü ile heterodimerik kompleks oluşturur. Bu kompleks DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (vitamin D responsive element, VDRE) olarak da bilinen bölgeye bağlanarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR-RXR-VDRE etkileşimi gerçekleştirilir ve böylece gen transkripsiyonu sağlanır (38,39).

### 2.1.3. D Vitaminin Etkileri

#### 2.1.3.1 Kalsiyum-Fosfor ve Kemik Metabolizmasına Etkileri

D vitamini kalsiyum ve fosfor homeostazında ve kemik minerilizasyonu için gerekli olan bu minerallerin yeterli plazma düzeylerinin sağlanmasında önemli rol oynar. Aktif D vitamini; vitamin D reseptör- retinoik asit x reseptör kompleksi (VDR-RXR) ile epitelyal kalsiyum kanalı ve kalsiyum bağlayıcı proteinin ekspresyonu ile intestinal kalsiyum emilimini artırır (40). Bu vitamin ile %10-15 civarında olan intestinal kalsiyum emilimi %30-40 artarken %60 civarında olan fosfor emilimi ise %80' e kadar artar (26). Kemik dokusu D vitamininin başlıca hedef organlarından biridir ve VDR ligandları hem kemik oluşumu hem de rezorpsiyonu düzenler (41).

Diyette kalsiyum yetersiz olduğunda aktif D vitamini osteoblastlardaki VDR ile etkileşerek preosteoklastı olgun osteoklast haline getiren NF-κB ligandı (RANKL) ekspresyonunu artırır. Olgun osteoklastlar salgıladığı çeşitli hidroklorik asit ve kollejanazlar ile kemik yıkımını artırarak kan kalsiyum ve fosfor düzeyinin korunmasını sağlar (42). D vitamini eksikliği epifiz plakları kapanmamış çocuklarda kondrosit yapısında bozulma, hipertrofi kemik minerilizasyonun bozulduğu kısa boy ve kemik deformitesi ile sonuçlanan raşitizm denen tabloya neden olur (43). Yetişkinlerde ise kemik matriksinde minerilizasyonun azaldığı ve minerilizasyon süresinin uzadığı kemiklerde ağrı, kas güçsüzlüğü ve artmış kırık riski ile ilişkilendirilen osteomalaziye neden olur (44). NHANES III sonuçlarına göre

kalçadaki kemik yoğunluğu erkek ve kadında da 25(OH)D vitamin düzeyi ile direkt ilişkili bulunmuştur (45).

#### 2.1.3.2. İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

D vitamini reseptörleri ile cilt, kolon, beyin, pankreas, meme dokularında ve monosit, makrofaj gibi birçok hücrede etki etmektedir (46). Ayrıca monosit, makrofaj, kemik, paratiroid bezi ve birçok bağışıklık hücreleri gibi ekstra renal dokularda da 1 $\alpha$  hidroksilaz enzim aktivitesi bildirilmiştir (46-48). D vitamini birçok doku ve hücrelerde bulundurduğu reseptörleriyle böbrek, bağırsak ve kemik dokusuna olan etkileri dışında da önemli olmuştur. D vitamini parakrin ve otokrin etkileriyle direkt ya da indirekt olarak hücrede çoğalmayı, diferansiyasyonu ve apoptozisi düzenleyen genleri kontrol ettiği bilinmektedir. Aktif D vitamini renin ve insülin sentezi, lenfositlerden sitokin, salınımı, kardiyomiyosit ve damar düz kas hücrelerinde büyüme ve çoğalmayı içeren 200' e yakın geni direkt veya indirekt olarak düzenlemektedir (26).

##### 2.1.3.2.1 D Vitamini ve Kas Dokusu

Vücutta VDR 'nin gösterildiği dokulardan birisi de kas dokusudur (49). D vitamini eksikliği vücutta özellikle proksimal kas gruplarında olmak üzere kas güçsüzlüğü, yaygın kas ağrısı, kaslarda güçsüzlük ve performans hızında azalma ile ilişkilidir (27). Bu etki esas olarak kas dokusundaki tip II kas liflerinin atrofisinden kaynaklanmaktadır (50). 25(OH) D vitamini ile alt ekstremitte fonksiyonları, proksimal kas kuvveti ve fiziksel performans arasında olumlu bir ilişki bulunmaktadır (51,52). Yapılan birçok randomize çalışmada D vitamini tedavisinin kas kuvveti ve dengeyi artırdığı böylece düşme riskini azalttığı gösterilmiştir (53,54).

##### 2.1.3.2.2 D Vitamini ve Kanser

D vitamini, normal ve tümör hücrelerinde hücre farklılaşmasında fizyolojik bir rol oynamaktadır (55). Aktif D vitamini hücre proliferasyonu, hücre diferansiyasyonu, apoptozis ve anjiyogenezi kontrol eden genleri regüle etme yeteneğine sahiptir (56). Laboratuvar değerlendirmelerinde aktif D vitaminin VDR ile

hücre çoğalmasında görev alan bazı genleri düzenleyerek kanser hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığı gösterilmiştir (56-58). D vitamini ve kanser ilişkisinin kapsamlı bir gözden geçirilmesinde yüksek enlemde yaşamının insanları kansere maruz bırakabileceği sonucuna varılmıştır (59).

#### 2.1.3.2.4 D Vitamini ve Kardiyovasküler Sistem

D vitaminin etkili olduğu sistemlerden birisi de kardiyovasküler sistemdir. 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini damar düz kası, endotel ve kardiyomiyositler de dahil olmak üzere birçok hücrede mevcut olan VDR'ye bağlanarak etki eden bir steroldür (60-62). D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik ve klinik çalışma mevcuttur (63). D vitamini ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki ile ilgili 19 prospektif çalışmanın (65,994 hasta) bir meta analizinde, serum 25 (OH)D düzeyi ile (8-24 ng/ml) ile kardiyovasküler hastalık arasında ters bir ilişki bulunmuştur (64). Araştırmalar D vitamini eksikliği olan bireylerin kardiyovasküler hastalığa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu veya kardiyovasküler hastalık gelişme riski altında olduğunu göstermiştir.

#### 2.1.3.2.5 D Vitamini ve İmmünite

Vücutta birçok hücrede olduğu gibi immün sistemi ilgilendiren hücrelerde de VDR bulunması nedeniyle D vitamini immün sistem modülasyonu açısından önemlidir. D vitamini immün sistem üzerindeki etkisini aktif metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D metaboliti ile göstermektedir (65). VDR; makrofaj ve dendritik hücre gibi antijen sunan hücrelerde yapısal olarak mevcutken, lenfositlerde aktivasyonu takiben oluşur (66). VDR'nin, T lenfositlerde de yüksek konsantrasyonda mevcut olduğu gösterilmiş, aktive T lenfositlerde önemli miktarda VDR içerdiği saptanmıştır (67,68). En yüksek konsantrasyon olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerindedir. CD4+T lenfositler daha az olmakla birlikte yine de anlamlı oranda VDR taşımaktadır (69). B lenfositlerinde, VDR sergilemesi tam olarak gösterilemediği için, B hücre fonksiyonları üzerinde etkisi olmadığı düşünülmektedir (70).

VDR, antijen sunan hücrelerde de bulunmaktadır ve D vitamininin primer hedeflerinden biri de antijen sunucu hücre grubudur (66). D vitamini, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p 21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit-makrofaj seride farklılaşmayı sağlar (46). Dendritik hücreler üzerinde de VDR bulunur ve bu hücreler de aktif D vitamininin anti-proliferatif ve immunmodulator etkilerine yanıt verirler (71). 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin immun sistemdeki diğer bir etkisi de otoimmün hastalıklarda önemli bir rolü olduğu düşünülen Th17'yi baskılamaktır (72). Bu sayede D vitamininin bazı otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (71).

#### 2.1.4. D Vitamininin Laboratuvar Değerlendirmesi

Kişilerde vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazlalığını belirleyebilmek için 25(OH)D vitamini düzeyine bakılmalıdır. 25(OH) D vitamini dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin majör formu olup 2-3 haftalık yarı ömre sahiptir (43,73).

1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamininin ölçümü kişinin D vitamini durumunu göstermek için ideal yöntem değildir. Bu aktif formun yarı ömrü çok kısa ve dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D vitamininin den 1000 kat düşüktür. Ayrıca D vitamini eksikliğinde görülebilen sekonder hiperparatiroidi ile kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen 1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamini seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır (74).

1,25(OH)<sub>2</sub> D vitamin düzeyine granümatöz hastalıklar ile etyolojik tanı gerektiren (onkojenik osteomalazi, D vitamini dirençli raşitizm, kronik böbrek yetmezliği ve kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar) durumlarda bakılması önerilir. 25(OH)D vitamin düzeylerine ise toplum taraması olarak bakılmayıp sadece vitamin D eksikliği riski yüksek gruplarda bakılması önerilir (44).

Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar (44).

- Obezite
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
- Osteoporoz, osteomalazi

- Malabsorbsiyon sendromları
- Hiperparatiroidi
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından düşme riskini azaltmak ve D vitamini metabolik hastalıklardaki yararları nedeniyle 25(OH) D vitamini düzeyini

- 30 ng/ml'nin üzerinde olması; yeterli vitamin D düzeyi
- 20-30 ng/ml; vitamin D yetersizliği
- <20 ng/ml; vitamin D eksikliği
- <10 ng/ml olması ciddi eksiklik olarak kabul etmektedir (44).

150ng/ml nin üzerindeki 25(OH)D vitamini düzeyi hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi ile ilişkili vitamin D intoksikasyonu olarak tanımlanır (74).

#### 2.1.5 D Vitamini Tedavisi

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu tahmin edilmektedir (26). Günlük gıda ile etkin D vitamini düzeyini sağlamak çok güçtür. Bazı yağlı balık türleri dışında hemen hemen tüm besinlerde D vitamini çok düşük miktarda yer almaktadır (75). D vitamini eksikliğini önlemek için Tıp Enstitüsü (IOM) tarafından doğumdan itibaren ilk yıl boyunca hemen başlanmak üzere 400 IU'luk D vitamini takviyesi almasını, 1-70 yaş arasındaki bireylerde 600IU/gün ve 70 yaşın üzerindeki yetişkinlerde ise 800IU/ gün D vitamini tedavi desteğini önermektedir (76). 100IU/gün D vitamini desteği serum 25(OH) D vitamini seviyesini yaklaşık 0,6-1 ng/ml arasında yükseltmektedir (77). D vitamini emilimi besinlerden etkilenmemektedir (44). Tedavide vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> tipleri

kullanılabilirse de tedavinin etkin ve standardize olabilmesi için vitamin D<sub>3</sub> preparatı tercih edilmelidir (78).

D vitamini eksikliği önlenmek ve tedavi için TEMD önerileri ise şu şekildedir (44).

- D vitamini düzeyinin <30 ng/ml olması tedavi gerektirir (Sınıf A).
- Yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500 IU/gün'dür (Sınıf A).
- Tedavide hedef, serum 25(OH)D vitamini düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.
- Kolekalsiferol (D3) kullanımı tercih edilmelidir (Sınıf A).
- Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır (Sınıf A).
- 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra 1500-2000 IU/gün idame ile devam edilmelidir (Sınıf A).
- 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduğunda, 800-1500 IU/gün oral yol ile idame edilebilir.
- 25(OH)D düzeyi 20-30 ng/ml arasında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur; idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanmalıdır (Sınıf A).
- Tedaviye başlandıktan 8 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef 25(OH) vitamin D düzeyine ulaşamamışsa ek doz verilebilir (Sınıf A).
- Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (Glikokortikoid, antiepileptik ilaç) kullananlarda malabsorbsiyon sendromlarında doz 2-3 kat fazla olmalıdır (8 hafta 100000 IU/hafta; ardından 3000-6000 IU/gün idame) (Sınıf A).
- Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU/gün'dür (Sınıf A).

- Kronik granülom ile seyreden hastalıklarda (sarkoidozis, tüberküloz, kronik fungal enfeksiyonlarda) ekstrarenal 1,25(OH)D yapımı olabileceğinden, serum kalsiyum yakından takip edilmelidir (Sınıf B).

Tablo 1 Klinik pratikte tavsiye edilen önerilerin sınıflandırılma kriterleri

SINIF	KRİTERLER
Sınıf A	En iyi kanıtı Düzey 1 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf B	En iyi kanıtı Düzey 2 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf C	En iyi kanıtı Düzey 3 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf D	En iyi kanıtı Düzey 4 çalışmaya veya ortak görüşlere dayanan öneriler

Tablo 2 D Vitamini Preparatları

Jenerik ismi	Preperat ismi
Kalsitriol (1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rocaltrol kapsul 0.25 µg-0.5 µg</li> <li>• Osteo D kapsul 0.25 µg-0.5 µg</li> <li>• Calcijex ampul 1 µg- 2 µg</li> </ul>
Kolekalsiferol (D <sub>3</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Devit-3 damla 50 000 IU/15 ml</li> <li>• Devit-3 ampul 300 000 IU</li> </ul>
Alfakalsidiol (1α, 25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha D3 kapsul 0.25 µg -1 µg</li> <li>• One Alpha kapsul 0.25 µg – 1µg</li> </ul>

## 2.2. Hemogram Parametreleri



### 2.2.1 Eritrosit

Esas görevi oksijen iletiminde görev alan hemoglobini taşımak olan eritrositler ortalama çapı yaklaşık 7,8 mikrometre olan bikonkav disk şeklinde çekirdeksiz kırmızı kan hücreleridir. Eritrosit üretimi böbreklerde düşük oksijen düzeyine cevaben sentezlenen eritropoetin tarafından düzenlenmektedir. Eritrositlerin yaklaşık yaşam süreleri 120 gün olup büyük çoğunluğu dalak, kemik iliği ve karaciğerdeki makrofajlar tarafından fagosite edilerek yıkılır (79). Erkeklerde eritrosit miktarı mililitrede 4,5-6 milyonken kadınlarda 4-5,4 milyondur (80).

### 2.2.2 Hemoglobin

Eritrositler de oksijen ve karbondioksit taşınması için özelleşmiş protein grubudur. Hemoglobin kemik iliğinde eritroid prekürsör hücrelerinden 4-6 günlük matürasyon periyodu ile sentez edilir. Eritrositin kırmızı renginden sorumludur. Hemoglobin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  olmak üzere dört globin polipeptit zinciri içermektedir. Bu globin zincirleri her birinde demir atomu bulunduran hem grubu ile kompleks oluşturmaktadır (81). Erkeklerde normal aralığı 13,5-17,5 g/dl iken kadınlarda 12-16 g/dl dir (80).

### 2.2.3 Hematokrit

Eritrositlerin total kan volümündeki yüzdesidir ve erkeklerde % 40-52 normal değer aralığı iken kadınlarda bu aralık %36-48 dir (80).

### 2.2.4 Ortalama eritrosit hacmi (MCV)

Dolaşımdaki eritrositlerin hacimlerinin fentolitre cinsinden ortalaması olup otomatik kan sayım cihazlarıyla doğrudan ölçülür. Normal aralığı 81-99 fL dir (80). MCV eritrosit hacmindeki genel bir artışı (makrositoz) veya azalmayı (mikrositoz) doğru bir şekilde saptar.

### 2.2.5 Eritrosit dağılım genişliği (RDW)

Dolaşımdaki eritrositlerin büyüklükleri arasındaki farkı gösteren parametre olarak bilinmekle birlikte % 12- 14 arasında değere sahiptir (80).

### 2.2.6 Lökosit

Lökositler vücudun savunma sisteminde görevli hücreleridir. Akyuvar olarak da isimlendirilirler. Kanda 6 çeşit lökosit bulunmakla birlikte bunların bir kısmı (nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, az sayıda plazma hücresi) kemik iliğinde bir kısmı (lenfosit, plazma hücresi) lenfoid dokuda üretilmektedir (79). Erişkinlerde kanda 5000-10000 m<sup>3</sup> kadar lökosit bulunmaktadır (80). Granülositler olarak da adlandırılan nötrofil, eozinofil, bazofilin yaşam süresi kemik iliğinde salındıktan sonra 4-8 saat iken monositlerin dokulara geçmeden önce yaşam süresi 10 saat olarak bilinmektedir. Dokulara ulaştığında aylarca hayatta kalmaktadır. Lenfositler sadece kanda değil tüm vücutta sürekli dolaşımı ile vücudun bu hücelere gereksinimine göre haftalarca ve aylarca hayatta kalmaktadırlar (79).

### 2.2.7 Nötrofil

Lökosit hücreleri içerisinde kanda en yüksek miktarda %60-70 bulunan hücrelerdir (81). 3-4 loblu özel çekirdek yapısı ile kan hücrelerinde ayırt edilmesini sağlar. Özel granül ve azurofilik granül olmak üzere iki tip granülü mevcuttur. Özel granüllerinde reseptör bağımlı fagositoz için bakterisidal enzimleri bulunmaktadır(81).

### 2.2.8 Lenfosit

Lökosit sayısının %20-40 ını oluşturan agranüler hücrelerdir. Tüm lenfositler kemik iğindeki kök hücrelerden köken almakla birlikte timusta ve kemik iliğinde farklılaşmasına göre T ve B lenfosit olarak ayrılmaktadırlar (81).

### 2.2.9 Eozinofil

Periferik kanda lökositlerin çok küçük kısmını (% 1-4) oluşturmaktadır. 12-15µm çapıyla nötrofillerden biraz büyük olup çekirdeği iki lobtan oluşmaktadır. Granüllerinde histamini inaktive eden histaminaz enzimi bulunmaktadır. Gastrointestinal ve solunum yolları mukozasında yaygın olup majör bazik protein peroksidaz ve eozinofilik katyonik proteini içeren çok sayıda madde salgılamaktadır(81).

### 2.2.10 Bazofil

Toplam lökositin %1 inden daha az sayıda bulunmaktadır. Granüllerinde histamin ve heparin içermektedir. Ayrıca trombosit aktive edici faktör ve eozinofilik kemotaktik faktörleri üretebilmektedir(81).

### 2.2.11 Trombosit

Trombositler içerdikleri çeşitli yüzey glikoproteinleri ve depo granülleri ile kan hemostazını sağlayan diskoid yapıda oldukça küçük nükleotid hücre parçalarıdır. Kemik iliğinde hematopoetik serinin çok büyük hücrelerinden olan megakaryositlerden üretilir ve megakaryositlerin kemik iliğinden kana geçmeye çalışırken parçalanması ile trombositler oluşturulur. Kanda yaklaşık 150.000-300.000 m<sup>3</sup> kadar bulunur ve yarı ömrü yaklaşık 10 gün sürer. Yarı ömrü dolan trombositler makrofajlar tarafından elimine edilmektedir (79).

### 2.2.12 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV dolaşımdaki trombositlerin büyüklüğünün fentolitre cinsinden ortalamasıdır. Daha yüksek MPV değerlerine sahip olan trombositler daha reaktif olup tromboza yatkınlığı artıran protrombotik faktör olan tromboksan A2' yi daha fazla üretir (82).

### 2.2.13 Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

PDW dolaşımdaki trombositlerin boyutlarındaki farklılığı göstermektedir.PDW seviyesindeki artış farklı boyutlardaki trombositleri gösterirken, PDW deki azalma ise benzer büyüklükteki trombositlerin dolaşımda olduğunu göstermektedir (83).

## 2.3. Karaciğer Fonksiyon Testleri

### 2.3.1. Alanin aminotransferaz(ALT) ve Aspartat aminotransferaz(AST)

Aspartat veya alaninin  $\alpha$ - amino grubunun ketoglutaratın  $\alpha$ - ketogrubuna taşınmasını katalize ederler. Normalde serum düzeyleri 40IU/L veya daha azdır. Dolaşımdaki ALT ve AST düzeyleri çoğu karaciğer hastalıklarında artmakla birlikte

aminotransferaz aktivitesinin derecesi hastalığın aktivitesini kabaca yansıtmaktadır (80).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Evreni**

Bu çalışmada 01.01.2011–01.01.2016 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği 'ne başvuran ve başvuru esnasında ilk defa D vitamini düzeyi tetkiki yapılan hastaların 25(OH)D vitamini düzeyleri esas alınmıştır. D vitamini düzeyleri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak alınmış ve kaydedilmiştir. Yine aynı tarihli kayıtlardan hastaların bakılan hemogram parametreleri, karaciğer fonksiyon test (KCFT) parametrelerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri, sosyodemografik (yaş, cinsiyet, yerleşim) verileri elde edildi. 25(OH)D vitamini düzeyi ile eş zamanlı bakılan hemogram parametreleri, karaciğer fonksiyon test parametrelerinden herhangi birinin yapılmamış olanları araştırmaya dahil edilmedi.

#### **3.2. Çalışma Düzeni ve Çalışma Grupları**

Hastane otomasyon sisteminden kriterlere uygun 1004 hastanın verileri alındı. Hastalar 25(OH)D vitamini seviyesine göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların D vitamini grupları 25(OH)D vitamini eksikliği olan 20 ng/mL'nin altındaki düzey birinci grup, 25(OH)D vitamini yetersizliği olan 20-30 ng/mL arası ikinci grup, 25(OH)D vitamini yeterliliği olan 30ng/mL'nin üzerindeki üçüncü grup olmak üzere belirlendi. İlk grupta 761 kişi, ikinci grupta 123 ve üçüncü grupta 120 kişi mevcuttu. İlk grup diğer gruplara göre daha fazla sayıda kişi içermesi nedeni ile ilk gruptan G\*power 3.1.2 programı yardımıyla tek örneklem düzeninde %80 güç, %1 ve 0,400 etki büyüklüğü ile örneklem büyüklüğü 138 kişi olarak belirlendi.

25(OH)D vitamini düzeyine göre ayrılan bu üç grup hemogram parametrelerinden WBC, NEU, LYM, MONO, EOS, RBC, HGB, HCT, MCV,

RDW, PLT, MPV, PDW karaciğer fonksiyon testlerinden ALT ve AST ile, sosyodemografik verilerden yaş, cinsiyet, yerleşim ile ilişkisi değerlendirildi.

### **3.3.Çalışmanın Yapıldığı Bölge**

Bu çalışma orta Karadeniz' in iç bölümünde yer alan Tokat (40° N) ilinde yapılmıştır. Tokat ilinde hem Karadeniz hem de yarı kurak İç Anadolu bölgesi iklimi özellikleri görülmektedir.

### **3.4. Değerlendirilen Parametrelerin Ölçüm Metodu**

#### **3.4.1. 25(OH)D Vitamini Ölçümü**

Hastalardan alınan kan örnekleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi laboratuvarında elektrokemiluminisans (ECLIA) yöntemi ile (cobas e 601 Roche Diagnostics, Germany) immünolojik test analizörü ile ölçüldü.

#### **3.4.2. ALT, AST ölçümü**

Hastalardan alınan kan örnekleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi laboratuvarında alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferazın kantitatif tayini için Roche/Hitachi cobas c 501 analizörü ile ölçüldü.

#### **3.4.3. Hemogram Ölçüm Yöntemi**

Hastalardan alınan kan örnekleri Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi laboratuvarında cbc 5 part diff yöntemi ile SYSMEX Xn 1000 cihazında ölçüldü.

### **3.5 Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler**

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Nicel değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma, nitel değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmiştir. Nicel gruplar arası karşılaştırmalar parametrik durum göz önünde bulundurularak Bağımsız

Örneklem T Testi ve Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak incelenmiştir. Nicel değişkenler arası inceleme de ise Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Nitel gruplar arası karşılaştırmalar ise Ki-Kare testi ile yapılmıştır. Sonuçlar p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

NOT: Pearson korelasyon katsayısı yorumu:

$r < 0.2$  ise çok zayıf ilişki yada korelasyon yok

$r 0.2-0.4$  arasında ise zayıf korelasyon

$r 0.4-0.6$  arasında ise orta şiddette korelasyon

$r 0.6-0.8$  arasında ise yüksek korelasyon

$r 0.8 >$  ise çok yüksek korelasyon olduğu yorumu yapılır.

### **3.6. Etik Kurul Onay**

Bu çalışmanın 17-KAEK-168 kayıt numaralı protokolü Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul' u tarafından onaylanmış ve EK.1'de sunulmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

#### 4.1.1. Genel Sayı

Çalışmaya toplamda 1004 hastanın verileri incelenmiş olup kriterlere uygun 381 hastanın verileri ile çalışılmıştır.

#### 4.1.2. Cinsiyet

Çalışmaya alınan 381 kişinin %73'ü kadın %27' si erkek idi. Çalışmaya alınan kişilerin;

- Ortalama D vitamini düzeyi: 25,89±18,12 ng/mL
- Kadınlarda ortalama D vitamini düzeyi: 24,56 ±17,85 ng/mL
- Erkeklerde ortalama D vitamin düzeyi: 29,41 ± 18,45 ng/mL

D vitamini düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisinde kadınlarda D vitamini eksikliği oran olarak fazla olmasına rağmen erkeklerde yetersizliği fazla saptanmıştır (tablo 3).

Tablo 3 D vitamini düzey gruplarının cinsiyet ile analizi

	Kadın		Erkek		X <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%		
Vitamin D	112	(81,2)	26	(18,8)	11,321	<b>0,003</b>
	77	(62,6)	46	(37,4)		
	88	(72,7)	32	(27,3)		

#### 4.1.3.Yaş

Çalışmaya dahil edilen kişiler yaşa göre ergen (0-17), genç (18-65), orta yaş (66-79) ve yaşlı (80-üstü) olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

- Ergenlerde D vitamini düzeyi: 14,42±12,86 ng/mL
- Gençlerde D vitamin düzeyi: 30,68±18,15 ng/mL
- Orta yaşda D vitamin düzeyi: 17,58±14,58 ng/mL
- Yaşlılarda D vitamin düzeyi: 17,10±16,36ng/mL

D vitamini düzeylerinin yaş ile ilişkisine baktığımızda yaşa göre D vitamini eksikliği orta yaşta daha yüksek gözlenirken, D vitamini yetersizliği ve normal düzeyleri genç yaşta daha fazla tesbit edilmiştir (Tablo4).

Tablo 4 D vitamini düzeyi gruplarının yaş ile analizi

					X <sup>2</sup>	p
	Ergen	Genç	Orta Yaş	Yaşlı		
D vit.	1.grup	4(3,3)	47(38,5)	58(47,5)	13(10,7)	
	2.grup	1(0,8)	105(86,8)	9(7,4)	6(5,0)	84,566<0,001
	3.grup	1(0,8)	98(83,1)	17(14,4)	2(1,7)	

#### 4.1.4 Yerleşim

Çalışmamız Tokat ilinde yapılmış olup hastane otomasyon sisteminden alınan verilere göre hastaların ikametgah durumları incelenerek il ve ilçe merkezlerinde yaşayanlar kentsel yerleşim olarak alınırken köy ve kasabada yaşayanlar kırsal yerleşim olarak kabul edilmiştir.



- Kent de yaşayan kişilerin D vitamini düzeyi:27,93±17,15 ng/mL
- Kırsal da yaşayan kişilerin D vitamini düzeyi:20,16±19,57 ng/mL

D vitamini düzeylerinin yerleşime ile ilişkisinde hem kent merkezinde hem de kırsal yerleşimde D vitamini yetersizliği mevcuttur. Kırsal kesimde yaşayan bireylerde D vitamini eksikliği daha fazla görülürken kentte yaşayanlarda D vitamini yetersizliği daha fazla tesbit edilmiştir(Tablo 5).

Tablo 5 D vitamini düzeyi gruplarının yerleşim ile analizi

				X <sup>2</sup>	p
		Kent (n,%)	Kırsal (n, %)		
Vitamin D	1.grup	75(54,3)	63(45,7)	2,589	<0,001
	2. grup	109(88,6)	14(11,4)		
	3. grup	97(80,8)	23(19,2)		

## 4.2. Nicel Değişkenlere Göre Bulgular

### 4.2.1. Kan Parametre verileri

D vitamini düzeyi ile RBC, HGB, HCT, MCV, RDW değerleri arasındaki ilişki için; D vitamini düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı. D vitamini düzeyi eksik olanlarda hemoglobin düzeyi D vitamini düzeyi yetersiz ve normal olanlara göre düşük saptanmıştır. D vitamini yetersizliği olanlarda hemoglobin düzeyi eksiklik olanlara göre yüksek saptanmıştır. D vitamini normal olanlarda hemoglobin düzeyi

eksik olanlara göre yüksek yetersiz olanlara göre düşük saptanmıştır. HCT, MCV ve RDW ile D vitamini grupları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6 Eritrosit ve ilişkili parametrelerinin D vitamini düzeyi ile analizi

	1.grup (n=138)	2.grup (n=123)	3.grup (n=120)	F	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
RBC	4,61±0,63 <sup>(a)</sup>	4,9±0,47 <sup>(b)</sup>	4,77±0,73 <sup>(ab)</sup>	7,240	<b>0,001*</b>
HGB	13,01±1,88 <sup>(a)</sup>	13,84±1,58 <sup>(b)</sup>	13,55±1,66 <sup>(b)</sup>	7,899	<b>&lt;0,001*</b>
HCT	42,16±33,96	41,63±4,2	40,48±5,23	0,216	0,806
MCV	85,67±5,84	84,99±5,07	83,99±6,8	2,571	0,078
RDW	13,54±1,94	13,27±1,77	13,49±1,6	0,817	0,443

RBC (10<sup>6</sup> /μL): Eritrosit sayısı; HGB (g/dL): Hemoglobin; HCT(%): Hematokrit; MCV(fL): Ortalama eritrosit hacmi; RDW(%): Eritrosit dağılım genişliği

p: Tek Yönlü Varyans Analizi

Farklı üst indis istatistiksel farklılığı ifade eder.

Hemoglobin ile kırmızı kan hücresi arasında HGB ile RBC arasında ilişkiyi tespit etmek için Pearson Korelasyon Analizi yapıldı. r: Pearson Korelasyon katsayısı 0,718 bulundu. güçlü korelasyon mevcuttu. P<0,001 (Tablo7)

Tablo 7 HGB ile RBC arasındaki ilişkinin analizi

	RBC	
	R	,718
HGB	p	,000

D vitamini düzeyi ile trombosit ve parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında D vitamini düzeyi ile PLT, MPV ve PDW düzeyi ile arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8 Trombosit ve ilişkili parametrelerinin D vitamini düzeyi ile analizi

	1.grup (n=138)	2.grup (n=123)	3.grup (n=120)	F	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
PLT	270,54±71,11	263,86±72,28	262,11±69,02	0,518	0,596
MPV	9,77±1,45	9,75±1,36	9,68±1,57	0,128	0,880
PDW	13,29±3,87	13,44±3,8	13,44±3,63	0,070	0,933

PLT( $10^3/\mu\text{L}$ ):Trombosit sayısı; MPV(fL):ortalama trombosit hacmi; PDW(fL): Trombosit dağılım genişliği

D vitamini düzeyi ile lökosit ve lökositler hücrelerin arasındaki ilişkiye bakıldığında ise WBC, NEU, LYM, MONO ve EOS ile D vitamini grupları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır(tablo 9).

Tablo 9 Lökosit ve lökositler hücrelerin D vitamini düzeyi ile analizi

	1.grup (n=138)	2.grup (n=123)	3.grup (n=120)	F	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
WBC	7,24±1,84	7,1±1,75	7,37±2,04	0,651	0,522
NEU	4,33±1,46	4,06±1,36	4,31±1,48	1,330	0,266
LYM	2,19±0,75	2,3±0,61	4,23±21,81	1,082	0,340
MONO	0,55±0,46	0,53±0,14	0,61±0,66	0,901	0,407
EOS	0,16±0,24	0,29±1,44	0,17±0,26	0,951	0,387

WBC( $10^3/\mu\text{L}$ ):Beyaz küre sayısı; NEU( $10^3/\mu\text{L}$ ): Nötrofil;  
LYM( $10^3/\mu\text{L}$ ):Lenfosit; MONO( $10^3/\mu\text{L}$ ): Monosit; EOS( $10^3/\mu\text{L}$ ):Eozinofil

D vitamini düzeyi ile karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkide D vitamini düzeyi ile ALT veAST arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10 ALT ve AST'nin D vitamini düzeyi ile analizi

	1.grup (n=138)	2.grup (n=123)	3.grup (n=120)	F	p
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS		
ALT	18,23±10,45	25,1±51,21	18,66±11,4	2,005	0,136
AST	19,21±5,84	21,48±14,16	20,4±11,62	1,405	0,247

ALT(U/L): Alanin aminotransferaz; AST(U/L): Aspartat aminotransferaz

## 5. TARTIŞMA

D vitamini, vücutta başlıca serum kalsiyum ve fosfor dengesini düzenleyerek kemik sağlığını koruyan bir hormondur(6). D vitamini diyet yoluyla alınabildiği gibi direk güneş ışığı teması ile deride sentezlenebilmektedir. D vitamini karaciğerde 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D)'ye hidroksillenmektedir. Daha sonra böbrekte aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D(1,25(OH)2D)'ye dönüştürülmektedir (5). D vitaminine ait reseptörler T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda gösterilmiştir. Sadece kemik üzerine etkisinin olmadığı aynı zamanda pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir (4-6).

Çalışmamızda hematopoetik sistem göstergeleri olan hemogram parametreleri ile D vitamini sentezinde etkili olduğu düşünülen yaş, cinsiyet, güneş ile maruz kalınan süre ve D vitamini sentezinde primer görev alan organ olan karaciğerin fonksiyonlarının D vitamini düzeyi ile nasıl bir ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda 2011-2016 yılları arasındaki 5 yıllık süre içinde Tokat Gaziosmanpaşa üniversitesi hastanesi İç hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların serum 25(OH)D vitamini düzeyleri incelendi. Çalışmamız herhangi bir kronik hastalık öyküsü olup olmadığı bilinmeyen ve başvuru esnasında önceden D vitamini desteği alıp almadığı bilinmeyen hasta gruplarından oluşmaktaydı.

D vitamini eksikliği tüm dünya da yaygın olarak görülmektedir. D vitamini düzeylerinin cinsiyet, yaş ve yerleşim ile ilişkili olabileceği çalışmalara bakıldığında güneşlenmenin çok fazla olduğu Bahreyn 'de 500 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği %49 tespit edilmiş ve kadınlarda D vitamini eksikliği daha fazla bulunmuştur (84). Hekimsoy ve ark. kış ayında Manisa' da herhangi paratiroid sorunu olmayan D vitamini, kalsiyum takviyesi almayan ve kronik rahatsızlığı olmayan 20 yaş üzeri 391 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada her iki cinste de D vitamini eksikliği fazla görülmekle birlikte kadınların D vitamini eksikliğini erkeklerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir (85). Ögüş ve ark. 4168 kişi üzerinde D vitamini düzeylerinin cinsiyet, yaş, mevsim ile ilişkisini göstermeyi amaçladıkları çalışmada da D vitamini düzeylerine göre 3 gruba ayrılmış ve D

vitamini düzeyleri ile cinsiyetler arasında anlamlı farklılık olduğunu ( $p<0,05$ ) göstermişlerdir (86).

Uçar ve ark. kronik hastalığı olmadığı bilinen 513 kişi üzerinde yaptığı çalışmada ise D vitamini düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir (87). Burnand ve ark. İsviçre’de ki popülasyonda D vitamini düzeyi ile erkek ve kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamamışlar ve 25-74 yaş aralığında D vitamini seviyesi ile yaş arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir (88).

Bizim çalışmamızda D vitamini düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisinde kadınlarda D vitamini eksikliği oran olarak fazla olmasına rağmen erkeklerde yetersizliği fazla saptanmıştır.

D vitamini grupları ile yaş arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p <0,001$ ). D vitamini eksikliği orta yaş bireylerde daha fazla görülürken D vitamini yetersizliği ve normal D vitamini düzeyleri genç yaştaki bireylerde daha fazla görüldü. Çalışmamızda D vitamini seviye grupları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunsa da yaşla doğru orantılı şekilde D vitamini seviyesinde düşme gözlenmemiştir. Çalışma gruplarımızda ergen kişiler grubunda çok az kişi olması bu orantısızlığa neden olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Yerleşim ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişkide D vitaminin güneş ile maruz kalınan süre arttıkça sentezinin ve serumdaki seviyesinin arttığı bilinmektedir. Malezya’da yapılan bir çalışmada kırsal kesimde yaşayanların D vitamini düzeyi kentte yaşayanlara göre yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Kentte yaşayanlarda D vitamini eksikliği daha fazla gözlenirken kırsal kesimlerde yaşayanlarda D vitamini yeterliliği daha fazla gözlenmiştir (89). Bizim çalışmamızda D vitamini düzeyi ile yerleşim arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olsa da kent ve kırsal da D vitamini düzeyleri ters ilişkiliydi. Kentte yaşayanlarda D vitamini düzeyleri kırsal kesimde yaşayanlardan daha yüksekti. Çalışmamızda kentte yaşayanlarda D vitamini yetersizliği daha fazla gözlenirken kırsalda yaşayanlarda eksikliği daha fazla gözlenmiştir. Çalışmamızda kişilerin meslekleri, yaşam koşulları, güneş ile temas süresi, açık alanda geçirilen vakit, güneş koruyucu kullanımı, D vitamini takviyesi

alıp almadıkları sorgulanarak çalışma grubu oluşturmadığımız için yerleşim ile D vitamini düzeyi arasında ters ilişki gözlenmiş olabileceği düşünüldü.

D vitamini hemogram parametreleri ile ilişkilidir. Kemik iliğinde bulunan D vitamin reseptörleri aracılığıyla eritroid serinin progenitör hücrelerinde stimülasyona neden olduğu için hemoglobin düzeyini artırmaktadır (90). D vitamini eksiliği pro-enflamatuar sitokinleri artırarak, demir metabolizmasını kontrol eden ve karaciğerde sentezlenen bir hormon olan hepsidin sentezini arttırdığı da düşünülmektedir. Hepsidin artışı barsak epitelinden ve makrofajlardan demir salınımını azaltacağı için demir eksikliğine neden olmaktadır. Bu nedenle hemoglobin sentezinde azalmaya ve anemi insidansında artışa sebep olacağı hipotez edilmektedir (91). D vitamini ile anemi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olup bu durum iki şekilde açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi D vitamini, enflamasyon ve hepsidin arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır. D vitaminin anti-enflamatuar etkisi iyi bilinmekte olup hepsidin ile ilişkisi de gösterilmiştir (92). Hepsidin karaciğerde üretilen ve demir metabolizmasını kontrol etmede görevli bir peptiddir. Özellikle interlökin-6 (IL-6) ve interlökin1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gibi pro-enflamatuar sitokinler ile hepsidin sentezinin arttığı bilinmektedir (93,94). D vitamini ve anemi arasında ki ikinci açıklama ise eritropoezin baskılanması ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilendirilmektedir. D vitamini eksikliğinde eritropoezin inhibisyonu enflamasyon ve hepsidin ilişkili mekanizmalar doğrultusunda gerçekleşmektedir (95). D vitamini eksikliği sonucu olarak görülen proenflamatuar sitokin üretimindeki artışın, eritroid öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını engellediği ve eritropoetin üretimini baskılamasıyla da eritropoezi inhibe ettiği düşünülmektedir (96).

D vitaminine ilaveten kemik mineral aksında görev alan fibroblast büyüme faktörü-23 ve parathormonun da demir metabolizması ve eritropoez ile ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitaminin etkilerine zıt olarak FGF-23 düzeyindeki artışın eritropoez ve demir metabolizmasında negatif regülatör etki oluşturduğu bilinmektedir. PTH seviyesindeki yükselme, eritroid öncüllerin oluşması ve eritropoetin sentezinde azalmaya yol açtığı yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir (97).

Patel ve ark. erken böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada, 25(OH)D ve 1,25(OH)2D vitamini eksikliği ile hemoglobin değerleri arasındaki bağımsız ilişkiyi göstermişlerdir. Ayrıca ergokalsiferol ve kalsitriol desteği verilen



hastalarda eritropoetin duyarlılığının arttığı ve eritropoetik stimulan ajanların gereksiniminin azaldığını bildirmişlerdir (98).

Doudin ve ark. Almanya' daki ergenlerde (11-17 yaş) serum 25(OH)D vitamini düzeyi ile eritrosit indeksi arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında HGB, MCHC, RBC parametrelerinin 25(OH)D vitamini serum seviyeleri ile ters orantılı MCV ile doğru orantılı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (99). Öztürk ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada, D vitamini ile hemoglobin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (100). Benzer şekilde Özsoylu ve ark. bildirdiği yazıda, 25(OH)D vitamini düzeyi düşük raşitik çocuklarda anemi ile rikets arasında bir korelasyon gösterilmemiştir (101).

Bizim ana bulgularımız D vitamini düzeyi ile eritropoez göstergeleri olan hemogram parametrelerinden hemoglobin ve RBC düzeyleri arasında anlamlı ilişki mevcutken MCV, RDW, HCT arasında ilişki olmadığı tesbit edilmiştir. Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile HMG, RBC arasında anlamlı ilişki bulunsa da bu ilişki doğru orantılı değildi. D vitamini eksikliği olan grupta HGB ve RBC değerleri D vitamini yetersizliği ve D vitamini seviyesi normal olan gruba göre düşük tespit edildi. D vitamini seviyesi normal olan grupta ise D vitamini eksik olanlara göre yüksek D vitamini yetersizliği olan gruba göre ise düşük saptandı. Bu ilişkinin çalışmaya alınan kişilerin hemoglobin seviyesini etkileyebilecek hastalıkları, kullandığı ilaçları, beslenme durumlarının bilinmemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

D vitamin eksikliğinin olumsuz etkileri inflamatuvar sistem üzerine olan etkisine bağlanmaktadır. Vitamin D eksikliğinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri artar (102). Ayrıca vitamin D, adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak fibrinoliz, trombozisi azaltır ve trombosit aktivasyonunu önler (103).

Cure ve ark. ortalama trombosit hacmi ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında düşük D vitamini düzeylerinin artmış MPV ile ilişkili olduklarını göstermişler. Bu ilişkinin D vitamini eksikliğinde proinflamatuvar sitokinler olan TNF-a ve IL-6'nın salınımına artış ile megakaryopoezin

stimülasyonuna neden olduğunu düşünmüşler (104). Kebapçılar ve ark. primer over yetmezliği tanısı konan kadınlarda MPV ve D vitamini düzeyi ile benzer sonuçlar elde etmiştir (105).

Bizim çalışmamızda da D vitamini seviyesi ile PLT, MPV, PDW arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilemese de D vitamini düzeyi düştükçe PLT, MPV düzeylerinde artış mevcuttu.

Cure ve ark. yaptıkları çalışmalarında çalışma grubu kronik hastalığı olmayan ve bilinen kronik ilaç kullanımı öyküsü olmayan hasta gruplarından oluşturulmuş idi. Bizim çalışmamızda ise çalışma grubumuz ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları ve beslenme durumu, sigara içiciliği bilinmeyen gruptan oluşmaktaydı ve bu nedenlerin laboratuvar olarak kan değerlerini bozabilecek bir çok etkenlerden bazıları olduğu düşünüldüğünde istatistiksel olarak D vitamini düzeyi ile trombosit ve trombosit fonksiyonun göstergesi olan MPV ile anlamlı farklılığın çıkmamasına neden olmuş olabilir.

Yıldırım ve ark. kronik böbrek yetmezliği olan ve kronik böbrek yetmezliği olmayan erişkinlerde D vitamini düzeyiyle CRP, ESH, WBC düzeylerini inceledikleri çalışmada her iki grupta da D vitamini düzeyleri ile WBC arasında anlamlı bir ilişki tespit edememişlerdir (106). Öztürk ve ark. hastalık durumları bilinmeyen kişiler üzerinde yaptığı çalışmada D vitamini seviyesi ile WBC arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (100). Yine Fettah ve ark. yaptıkları çalışmada D vitamini düzeyleri ile WBC arasında ilişki bulunamamıştır (107). Bizim çalışmamızda bu çalışmaları destekler nitelikteydi.

D vitaminin monosit, makrofaj, T lenfosit, B lenfosit, nötrofil gibi immün fonksiyonu olan hücrelerde VDR ekspresyonu ettiği bilinmektedir (108). Literatürde D vitamininin VDR ile bu hücrelerin fonksiyonlarını ve üretimini etkileyebileceğini gösteren birçok çalışma vardır. Fakat D vitaminin seviyesinin bağışıklık hücrelerinin nicel laboratuvar değerlerine yansıyan çalışmasının olmadığı görüldü. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile nötrofil, lenfosit, eozinofil, monosit, bazofil' in serumda ki seviyeleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Literatürde D vitamini ve KCFT arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ALT ve AST 'nin D vitamini seviyesi ile ilişkisini inceleyen çalışmaların çok az olduğu tesbit edilmiştir. Bu çalışmalardan Targher ve ark. histopatolojik olarak kanıtlanmış non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) sahip olan hastalarda ki çalışmasında histopatolojik olarak NAFLD özelliği gösterenlerde serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarında belirgin düşüklük saptamışlardır (109). Skaaby ve ark. genel toplumda D vitamini durumunun karaciğer hastalığı mortalite ve karaciğer enzimleri ile ilişkisini araştırdıkları 10 yıllık bir sürede 2649 kişi üzerinde yaptıkları çalışmasında yüksek serum AST, ALT ve GGT düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber düşük D vitamini seviyesi ile ilişki eğileminde olduğunu ve D vitamini düzeyleri ile karaciğer hastalığı arasında ters ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (110).

Bizim çalışmamızda ise D vitamini düzeyleri ile karaciğer enzimleri olan ALT ve AST arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

2011-2016 yılları arasında Tokat Gaziosmanpaşa üniversitesi hastanesine başvuran hastalardaki D vitamini seviyesi ile hemogram parametreleri, karaciğer fonksiyon testleri ve demografik verileri arasındaki ilişki çalışmamızda;

D vitamini seviyesi ile hemoglobin ve eritrosit düzeyleri arasında anlamlı ilişkinin olduğunu tesbit ettik. D vitamini seviyesi ile ALT ve AST düzeyleri arasında ve D vitamini seviyesi ile lökosit ve lökositler seri hücreleri ile trombosit ve trombosit parametreleri arasında ilişki bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki bulgularda;

Kadın cinsiyette D vitamini eksikliği ön plandayken erkek cinsiyette yetersizliği ön planda tesbit edilmiştir. Kentte yaşayanlarda D vitamini yetersizliği yaygın görülmekte iken kırsal kesimde yaşayanlarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu tesbit ettik. Çalışmamızda genç bireylerde D vitamini düzeyleri daha yüksekti. Orta yaşta D vitamini eksikliği daha fazla gözlenirken gençlerde normal ve yetersiz düzeylerin daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre D vitaminini düzeylerinin tokat bölgesinde eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü tesbit edilmiştir. Bu konuda başka yapılacak daha kapsamlı çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Richard A.Harvey,pamela C. Champe, Lippincott görsel anlatımlı çalışma kitabı biyokimya 2. Baskı 1994: s.319
2. Richard A.Harvey,pamela C. Champe, Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews. 3.baskı, 2007 Sayfa 384-387.
- 3.Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998;78:1193–231.
4. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50(4):20.
5. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;53:99-119.
6. Shin JY, Shim JY. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women.*Clin Chim Acta.* 2013;421:177-180.
7. Holick MF. Vitamin D: Extraskelatal Health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):141-160.
8. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):567-579.
9. Holick MF. D-iabetes and D-eath D-efying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(7):388-390.
10. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol.* 1999;277:F157–75
11. Walker VP, Modlin RL. The Vitamin D Connection to Pediatric Infections and Immune Function. *Pediatr Res.* 2009;65(5 Part 2):106R-113R.
12. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;271(4):689-693.
13. Cayir A, Turan MI, Ozkan O, Cayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(11):1274-1277.
14. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, Balci H, Nuhuğlu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):473-477.
- 15.Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros.* 2007;6(6):403-410.

16. Leandro ACCS, Rocha MA, Cardoso CSA, Bonecini-Almeida MG. Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon-gamma genes and its association with susceptibility to tuberculosis. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2009;42(4):312-322.
17. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):788-795.
18. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita.* 2012;48(3):319-327.
19. Holick MF. Vitamin D: Important for Prevention of Osteoporosis, Cardiovascular Heart Disease, Type 1 Diabetes, Autoimmune Diseases, and Some Cancers. *South Med J.* 2005;98(10):1024-1026.
20. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D Deficiency: An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):1949-1956.
21. Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr.* 45(2):152-154.
22. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 $\alpha$ -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21-30.
23. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses.* 2001;56(3):367-371.
24. Lucas RM, Ponsonby A-L, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev.* 2008;66(12):710-720.
25. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):271-86.
26. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
27. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-148.
28. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2008; 4:1-7.
29. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Hollis BW. In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>. *J Lab Clin Med.* 1989;114(3):301-305.

30. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-1086S.
31. Prosser D, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci.* 2004;29(12):664-673.
32. Omdahl, J. L., Morris, H. A., ve May, B. K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr,* 2002. 22: p. 139-166.
33. Holick, M.F. 2005. Vitamin D. In *Modern nutrition in health and disease.* 10th edition. M. Shils et al., editors. Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, USA. 329–345
34. Bouillon, R. 2001. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In *Endocrinology.* L.J. DeGroot and J.L. Jameson, editors. W.B. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1009–1028
35. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53
36. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* 2003;89(05):552.
37. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal.* 2009;2:re4
38. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem.* 2003;88(4):695-705.
39. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1689S-1696S.
40. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;347(1-2):25-29.
41. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-687.
42. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):259-266.
43. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-2072.
44. D vitamini Eksikliği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018:119-129
45. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary Calcium and

Serum 25-Hydroxyvitamin D Status in Relation to BMD Among U.S. Adults. *J Bone Miner Res.* 2009;24(5):935-942.

46. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Physiol.* 2005;289(1):F8-F28.

47. Stoffels K, Overbergh L, Bouillon R, Mathieu C. Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):567-571.

48. Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):316-321.

49. Costa EM, Blau HM, Feldman D. Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Receptors and Hormonal Responses in Cloned Human Skeletal Muscle Cells. Vol 119.; 1986.

50. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-615.

51. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):71-77.

52. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(3):752-758.

53. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R., Wong J.B., Egli A., Kiel D.P., Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339

54. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(2):234-239.

55. Visweswaran RK, Lekha H. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):602-610.

56. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):684-700.

57. Krishnan A V., Feldman D. Mechanisms of the Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Actions of Vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51(1):311-336.

58. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and Prevention of Cancer — Ready for Prime Time? *N Engl J Med.* 2011;364(15):1385-1387.

59. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and



- mortality: A review (United States). *Cancer Causes Control*. 2005;16(2):83-95.
60. Nibelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Rahman A, Simpson RU. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):533-537.
61. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):20-28.
62. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest*. 1989;83(6):1903-1915.
63. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the Cardiovascular System. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1515-1522.
64. Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(6):819-829.
65. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D<sub>3</sub>: a helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123-139.
66. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:93-101.
67. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181-1183.
68. Manolagas SC, Provvedini DM, Tsoukas CD. Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and the immune system. *Mol Cell Endocrinol*. 1985;43(2-3):113-122.
69. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001;15: 2579-85.
70. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Receptor in the Immune System. *Arch Biochem Biophys*. 2000;374(2):334-338.
71. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):381-400.
72. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):26-34.
73. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-373.

74. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-78.
75. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
76. Calcium I of M (US) C to RDRI for VD and, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US); 2011.
77. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-210.
78. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364.
79. Guyton A. C., Hall J.E. *Tıbbi Fizyoloji*, çev. Çavuşoğlu H. Yeğen B.Ç. 11.Baskı: 419-431
80. Goldman L. Ausiello D. *Cecil Textbook of Medicine*. Çev. Ünal S., Uzun Ö., Terzioğlu E. 22. Baskı: 900-1106
81. Ovalle, W.K. Nahirney, P.C. *Netter's Essential Histology*. çev. Müftüoğlu, S., Kaymaz, F., Atilla, P., sf:157-173
82. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J (1983) The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1:443–460
83. Ka P. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010; 1: 2-32.
84. Golbahar, J., Al-Saffar, N., Altayab Diab, D., Al-Othman, S., Darwish, A., & Al-Kafaji, G. (2014). Predictors of vitamin D deficiency and insufficiency in adult Bahrainis: a cross-sectional study. *Public Health Nutrition*, 17(4), 732–738.
85. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*
86. Ögüş, Elmas vd. 2015. "D Vitamini Düzeylerinin Aylara, Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi". *Ankara Medical Journal* 15(1): 1–5.

87. Uçar,F. Taşlıpınar, M.Y. Soydaş A.Ö. & Özcan N. Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda 25-OH Vitamin D Düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2(1):12-15
88. Burnand, B., Sloutskis, D., Gianoli, F., Cornuz, J., Rickenbach, M., Paccaud, F., & Burckhardt, P. (1992). Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(3), 537–542
89. Nurbazlin, M., Chee, W. S. S., Rokiah, P., Tan, A. T. B., Chew, Y. Y., Nusaibah, A. R. S., & Chan, S. P. (2013). Effects of sun exposure on 25(OH) vitamin D concentration in urban and rural women in Malaysia. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 22(3), 391–399.
90. Adorini L. 1,25 dihydroxy vitamin D3 analogs as potential therapies in transplantation. *Curr Opin Invest Drugs* 2002; 3: 1458-1463.
91. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M, Westerman M, Gutierrez OM. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2011;76(2):90-8.
92. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87.
93. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(7):1347-59.
94. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(3):155-61.
95. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671-81.
96. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
97. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1672-9.
98. Patel NM, Gutierrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(8):715-20.
99. Doudin, Asmma, Andreas Becker, Aribert Rothenberger, ve Thomas Meyer. 2018. "Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and red blood cell indices in German adolescents." *European journal of pediatrics* 177(4): 583–91.

100. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, Taşlıpınar MY, Giniş Z, Uçar F, Erden G. The effect of serum 25(OH) vitamin D on hemogram parameters. *Dicle Medical Journal*. 2014;41(2):332-6.
101. Özsoylu Ş, Aytekin MN. Vitamin D deficiency and anemia. *Ann Hematol*. 2011;90:737.
102. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, et al. Immunomodulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cell Immunol* 2012;280:36-43.
103. Sorenson M, Grant WB. Does vitamin D deficiency contribute to erectile dysfunction? *Dermatoendocrinol*. 2012;4:128–136.
104. Cumhuri Cure M, Cure E, Yuce S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H. Mean platelet volume and vitamin D level. *Annals of laboratory medicine*. 2014;34(2):98-103
105. Kebapçılar AG, Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Korkmaz H, Kebapçılar L, Akyurek F, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288:207–212
106. Yildirim I, Hur E, Kocuturk F. Inflammatory markers: C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte count in vitamin D deficient patients with and without chronic kidney disease. *Int J Endocrinol* 2013;2013:802165
107. Fettah, Ali, Gokce Reis, Ibrahim Erten, ve Atilla Cayir. 2016. “The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature”. *Medicine Science | International Medical Journal* 5(3): 821.
108. Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502–2521
109. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 Sep;17(7):517-24. Epub 2006 Aug 22

110. Skaaby, Tea vd. 2014. "Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study". *Endocrine* 47(1): 213–20.



T.C.  
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 019  
Konu : Etik Kurul Kararı  
Toplantı Tarihi : 21.11.2017  
Toplantı No : 2017/17  
Proje No : 17-KAEK-168

12.01.2018

Sayın, Yrd.Doç.Dr. Ramazan TETİKÇOK

Etik Kurulumuzun 21.11.2017 tarihli toplantısında görüşülen 17-KAEK-168 kayıt numaralı **“D Vitamininin Hemogram Parametreleri, Karaciğer Fonksiyon Test Parametreleri ve Diğer Demografik Verilerle İlişkisi”** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUTLUTÜRK  
Başkan

