



**T.C. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ SEVİYESİ İLE
TROMBOSİT PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. SAMET ULUDAĞ
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA, 2016



**T.C. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ AİLE
HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE D VİTAMİNİ SEVİYESİ İLE
TROMBOSİT PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. SAMET ULUDAĞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOC. DR. AHMET KESKİN**

ANKARA, 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde bilgisini, deneyimini ve zamanını benimle paylaşan başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet Keskin'e olmak üzere Prof. Dr. Mehmet Uğurlu' ya, Doç. Dr. Yusuf Üstü' ye, Uzm. Dr. İrep Karataş Eray' a Uzm.Dr. Aylin Baydar Artantaş'a ve Yrd. Doç. Dr. B. Furkan Dağcıoğlu' na,

Dostlukları ve yardımları için Aile Hekimliği Anabilim Dalının tüm araştırma görevlilerine,

Yaşamımın her döneminde olduğu gibi bu aşamada da sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen babam Hüseyin Uludağ, annem Güldane Uludağ, kardeşim Kadir Uludağ'a,

Tezin her aşamasında ve hayatımın her anında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Elif Çankaya Uludağ'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Samet Uludağ

Ankara, 2016

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. D Vitamini	2
2.1.1 D Vitamini Görevleri	2
2.1.2. D Vitamini Metabolizması	2
2.1.3. Laboratuvar Değerlendirmesi	4
2.1.4 D Vitamini Eksikliği	5
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. D Vitamini Tedavisi	6
2.2. TROMBOSİT	8
2.2.1 Trombosit Yapımı	8
2.2.2. Trombositin Yapısı	10
2.2.3. Trombosit Antijenleri	11
2.2.4. Trombosit Fonksiyonları	11
2.2.5. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)	11
2.2.6. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)	12
2.3. Nötrofil	12
2.4. Lenfosit	13
2.5. Nötrofil ve Lenfosit Oranı (NLO)	14
2.6. Trombosit ve Lenfosit Oranı (TLO)	14
2.7. D Vitamini ile MPV, PDW, NLO ve TLO İlişkisi	14
3. MATERYEL ve YÖNTEM	15
3.1. Araştırmanın Türü ve Örneklemi	15

3.2. Çalışma Düzenegi ve Çalışma Grupları	15
3.3. Veri Toplama Araçları Hakkında Bilgiler	16
3.3.1. D Vitamini Ölçüm Metodu.....	16
3.3.2. Hemogram Ölçme Yöntemi	16
3.3.3. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler	16
3.4. Etik Kurul Onayı	17
4. BULGULAR	17
4.1. Demografik Bulgular.....	17
4.1.1 Genel Sayı.....	17
4.1.2. Cinsiyet ve Yaş	18
4.1.3. Çalışmanın Yapıldığı Bölge	18
4.2. Elde Edilen Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	18
4.2.1. Ortalama Değerler ve Standart Sapmaları	18
4.2.2. Minimum ve Maksimum Değerleri.....	19
4.3. Elde Edilen Verilerin Gruplar Arası ve Grup İçi Analiz Sonuçları.....	20
4.3.1. Oneway Anova Testi Sonuçları	20
4.3.2. Kruskal Wallis Testi Sonuçları	21
4.3.3. Post Hoc Testi- Tukay HSD Sonuçları	21
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ.....	27

ÖZET

GİRİŞ: Son yıllarda D vitamininin fonksiyonları ve trombosit parametreleri oldukça popüler hale gelmiştir. D vitamini seviyelerinin trombosit parametrelerine etkisi tartışmalı bir konudur. D vitamini seviyeleri ile Ortalama Trombosit Hacmi (MPV), Trombosit Dağılım Genişliği (PDW), Trombosit Lenfosit oranı (NLO) ve Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) arasındaki ilişki hakkında yayınlanmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızın amacı da D vitamini seviyelerinin trombosit parametreleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

YÖNTEM: Çalışmamız da hastanemiz aile hekimliği polikliniklerinde 01.01.2016-31.08.2016 tarihleri arasında halsizlik, yorgunluk gibi müphem şikayetlerle başvuran hastalarımızın bakılan D vitamini ve hemogram tetkikleri incelenmiş olup bireyler arasından 18-28 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen bireylerin medikal geçmişinde herhangi bir kronik hastalık, sürekli kullandığı ilaç ve hamilelik durumu yoktur. Kriterlere uyan 877 hasta tespit edilmiş olup ardından hastalar D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların 5 tanesinin D vitamini seviyesi 150 ng/ml'nin üstünde saptanmış olup çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların D vitamini grupları ise 30-150 ng/ml, 20-30ng/ml ve 20 ng/ml'nin altı şeklinde ayrılmıştır. İlk grupta 114 kişi, ikinci grupta 111 kişi ve üçüncü grup 647 kişi olarak belirlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak 3. grup diğer gruplara göre çok kişi içerdiği için 3. gruptan rastgele 111 kişi çalışmaya seçilmiştir. Verilerin analizi için SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR: D vitamini grupları, MPV, PDW, TLO ve NLO açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,112$, $p=0,236$, $p=0,223$ ve $p=0,249$).

SONUÇ: Çalışmamızda D vitamini seviyesinin MPV, PDW, TLO ve NLO parametreleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Fakat bu konu üzerine yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Daha büyük gruplarla ve prospektif kohort çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: D vitamini, Trombosit parametreleri

ABSTRACT

INTRODUCTION: In recent years, vitamin D functions and platelet parameters have become very popular. The effect of D vitamin levels on platelet parameters is controversial. There are few published studies on the relationship between vitamin D levels and mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet lymphocyte ratio (TLO) and neutrophil lymphocyte ratio (NLO). The purpose of our study was to determine the relationship between the platelet parameters of vitamin D levels.

METHODS: We examined the vitamin D and blood count examinations of our patients who were admitted to our family medicine clinics with complaints such as fatigue between 01.01.2016 - 31.08.2016. The subjects between 18-28 years of age were included in the study. The medical history of the involved individuals does not include any chronic illness, drug or pregnancy. 877 patients were identified according to the criteria, and patients were divided into 3 groups according to their vitamin D levels. Five of the patients had vitamin D levels above 150 ng/mL and were separated from study. Patients with D vitamine groups were divided into 30-150 ng/mL, 20-30 ng/mL and 20 ng/mL. 114 people in the first group, 111 people in the second group and 647 people in the third group. However, statistically, the third group was selected to study at random from the third group because it included many people than the other groups. For the analysis of the data, SPSS 20.0 package program was used.

RESULTS: No statistically significant difference was found in terms of D vitamine groups, MPV, PDW, TLO and NLO ($p = 0,112$, $p = 0,236$, $p = 0,223$ and $p = 0,249$).

CONCLUSION: The effect of vitamin D level on MPV, PDW, TLO and NLO parameters was not detected in our study. But the number of studies on this subject is very small. Larger groups and prospective cohort studies are needed.

KEYWORDS: Vitamin D, Thrombocyte parameters

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: D vitamininin sentez aşamaları.....	4
Şekil 2.2: Hemopoetik kök hücre farklılaşması.....	9
Şekil 2.3: Trombosit üretim aşamaları.....	10
Şekil 2.4: Nötrofil.....	13
Şekil 2.5: Lenfosit.....	14



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Günlük nerilen D vitamini Dozları.....	7
Tablo 4.1: Ortalama Değerler ve Standart Sapmaları.....	18
Tablo 4.2: Minimum ve Maksimum Değerler.....	19
Tablo 4.3: Oneway Anova Testi Sonuçları.....	20
Tablo 4.4: Kruskal Wallis Testi Sonuçları.....	20
Tablo 4.5: Post Hoc Testi- Tukay HSD Sonuçları.....	21



SİMGELER VE KISALTMALAR

- TNF- α : Tümör nekrozis alfa
IL-6: İnterlökin 6
MPV: Ortalama Trombosit hacmi
PDW: Trombosit Dağılım GENişliği
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı
TLO: Trombosit lenfosit Oranı
DVR: D Vitamini Reseptörü
Nm: Nanometre
UV-B: Ultraviyole B
°: Derece
IU: İnternational Unit
MED: Minimal Eritem Dozu
%: Yüzde
Ng: Nanogram
Ml: Mililitre
Nmol: Nanomol
L: Litre
eGFR: Tahmini Glomerül Filtrasyon Hızı
dk: Dakika
 μ g: Mikrogram
<: küçüktür
>: büyüktür
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
TPO: Trombopoetin
vWF: von Willebrand Faktör
İTA: İnsan trombosit Antijeni
İLA-1: İnsan Lökosit Antijeni
fL: Femtolitre
°C : Celcius Derece
N: Gruptaki birey sayısı
P: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitaminin en temel fonksiyonu kemik yapısı ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesidir. D vitamini eksikliği, modern dünyada en sık rastlanılan beslenme bozukluğudur (1). Hatta D vitamini eksikliği yetişkin bireylerde hipertansiyon etiyojisi ve diğer kardiyovasküler etkiler, kanser ve bozulmuş kognitif fonksiyonlar gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir (2-4). Aynı zamanda D vitamini eksikliği immünolojik hastalıklar ve inflamasyona sebep olmaktadır. Buna ilaveten tümör nekrozis alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) D vitamini eksikliğinde artmaktadır (5).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonunun kabul edilmiş bir belirteci olup trombositlerin büyüklüğünden etkilenir (6). Yine aynı şekilde trombosit dağılım genişliği (PDW) de trombosit büyüklüklerinin farkını göstererek trombosit fonksiyonunu dolaylı olarak anlatmaktadır. Büyük trombositle küçük trombosit arasındaki farka bakacak olursak büyük trombositler daha çok granüllere sahiplerdir ve daha çabuk bir şekilde kollajene kümeleşirler ve aynı zamanda daha fazla tromboksan A2 içerdiklerinden daha fazla glikoprotein Ib ve IIb/IIIa reseptörü ortaya çıkarırlar (7). Bu durum koagülasyon için iyi olsa da bu düzenleyici maddeler daha çok tromboza ve inflamasyona yol açmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda yüksek MPV seviyeleri koroner arter hastalığı gibi arteriyel ve venöz damarsal hastalıklara, diyabete, inmeye, hipertansiyona ve tromboz emboliye sebep olmaktadır (8-11).

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) vücutta inflamasyonu gösteren belirteçlerden olup diğer fizyolojik etkenlerden az miktarda etkilenirler (12).

Bu çalışmada, D vitamini eksikliğinin neden olduğu sitokin artışının MPV, PDW, NLO ve TLO gibi yeni diagnostik belirteçlerle ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizmasında önemli görevlere sahip olan en önemli görevi ise bağırsak hücresi farklılaşması ve kalsiyum ve fosfatın intestinal emilimi üzerine olan yağda eriyebilen sekosteroid grubunda bulunan bir vitamindir (13). Fakat yeni bulgular, D vitamini reseptörlerinin (DVR) nerdeyse tüm dokularda binlerce bağlanma yeri olduğunu ve yüzlerce gen tarafından kontrol edildiğini göstermektedir (14). D vitaminin seviyesini ise gösterecek en güvenilir test, kan serumundan 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] seviyesinin tespitidir (15).

2.1.1 D Vitaminin Görevleri

D vitamini; normal serum kalsiyum düzeyinin korunması için intestinal kalsiyum emilimi, kemikten kalsiyum emilimi ve salınımı, renal kalsiyum kullanımı gibi birbirleriyle ilişkili süreçlerde önemli bir rol oynar (13). D vitamini eksikliği intestinal kalsiyum emilimini sekteye uğratar ve sekonder hiperparatroidemiye neden olur.

Kemik mineral dansitesi, düşmeler ve kırıklar D vitamini seviyesi ile yakından ilişkilidir (16-18). Buna ilaveten kanser insidansında artma, immün disfonksiyon, kardiyoasküler hastalıklar, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi kronik hastalıklarla D vitamini seviyesi arasında ilişki bulunmuştur (19-24). Aynı zamanda yapılan farklı çalışmalarda; D vitamini seviyesinin, fibrinoliz, kan lipitleri, pıhtılaşmaya eğilim, endotel rejenerasyonu ve düz kas hücrelerinin gücü üzerinde pozitif etkileri olduğu gösterilmiştir (25). Bu bulgular ile birlikte bakıldığında D vitamini etkisinin sadece kalsiyum-fosfat metabolizmasında etkili olmadığı görülmektedir.

2.1.2. D Vitamini Metabolizması

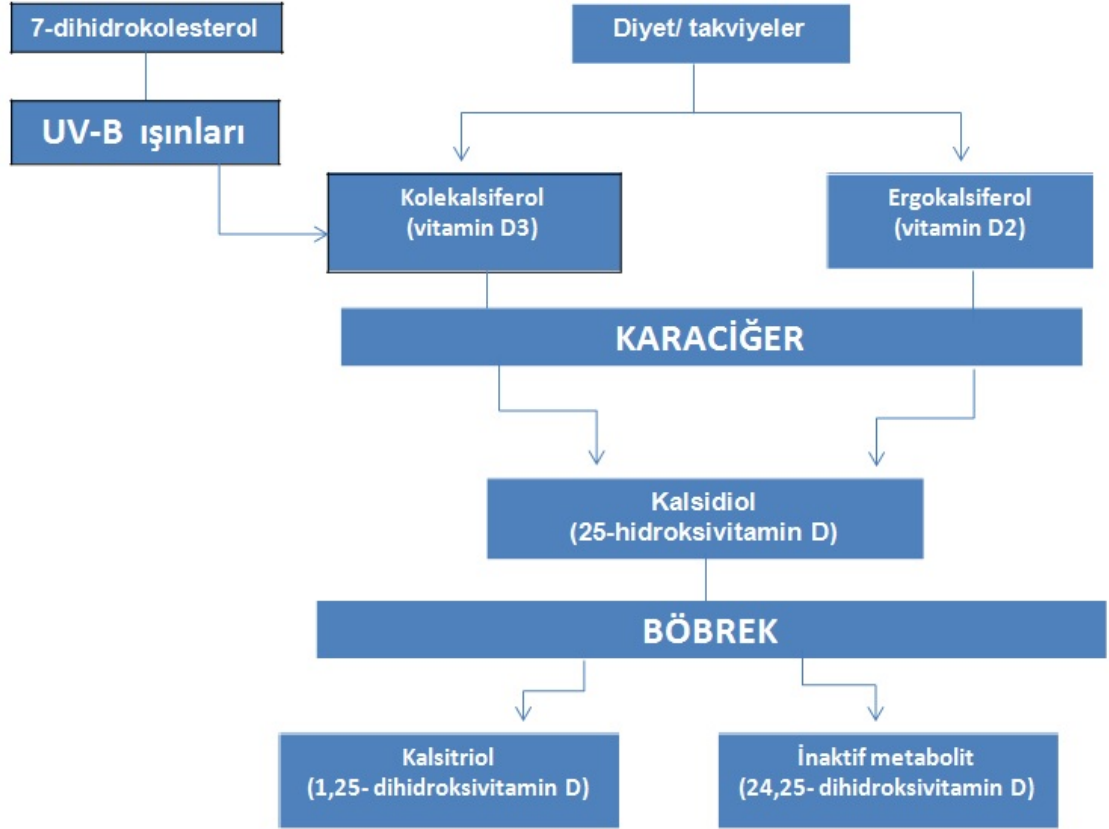
D vitamini, 2 adet biyo-eşdeğer formdan oluşur. Vitamin D2, aynı zamanda ergokalsiferol olarak bilinir, beslenme ve oral takviyelerle alınır (26). Vitamin D3 ise kolekalsiferol olarak bilinir ve birincil olarak güneşteki ultraviyole B (dalga boyu 290-315 nm) radyasyonunun deriye teması ile sağlanır (26, 27). UV-B radyasyonu birçok faktöre bağlıdır (27). Öncelikle giyinme stili çok önemlidir çünkü siyah giysiler %100 oranında UV-B'yi keser (27). Yine cam ve plastik %100 oranında UV-B'yi kesmektedir

(27). Faktör 8 güneş kremleri ise UV-B'yi %95 oranında kesmektedir (27). Boston'da (42° kuzey enlemlerinde) Holick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, enlemler, mevsim ve günün saatlerinin önemini göstermiştir (27). Türkiye ise çalışmanın yapılmış olduğu bölgeyle benzer olan 42-36° kuzey enlemlerinde bulunmaktadır (28). Maksimum D vitamini üretimi Temmuz ayında öğlen saatlerinde görülmektedir (27). İlkbahar ve sonbaharda azalma olup 1 Kasım ve 15 Mart tarihleri arasında üretim olmamaktadır (27). Deride oral alınan yaklaşık 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde D vitamini oluşması için yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması gerekmektedir (29, 30). Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (0,5 MED) durumu ise yaklaşık olarak 3.000 IU vitamin D sentezi sağlar (29, 30). Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir (29, 30).

Deride oluşan vitamin D (kolekalsiferol), şekil 2.1'de gösterildiği gibi D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır (31). Karaciğerde D vitamini 25. karbonundan sitokrom P450 (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) ile hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D'ye dönüşür (31). 25-hidroksivitamin D'nin sentezinde önemli görevi olan CYP2R1 enziminin geninde eğer homozigot bir mutasyon meydana gelirse tedaviye dirençli D vitamini eksikliği meydana gelir (32). Kanda dolaşmakta olan 25(OH)D₃, DBP yardımıyla böbreklere taşınır. Böbreklerde, düşük dansiteli lipoprotein reseptör ailesinden olan magalin reseptörü ile hücre içine alınır (33). Proksimal renal tübüllerde 25(OH)D₃, 1. Karbonundan 1α hidroksilaz enzimi yardımıyla hidroksillenerek, D vitamini fonksiyonlarının neredeyse tamamını gösteren 1,25-dihidroksivitamin D₃'e dönüşür (31). 1α(OH)az enzimi böbreklerin yanında az miktarlarda plasenta, monosit ve makrofajlarda da bulunur (34, 35). 1α(OH)az reaksiyonu esnasında elektronlar, indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfattan (NADPH) NADPH-ferrodoksin redüktaz yardımı ile ferrodoksin aktarılır (31). Bu gendeki inaktive edici mutasyon sonrasında D vitamini bağımsız rikets hastalığı oluşur (36).

1,25 (OH) D₃'ün yanında, böbreklerde 24,25-dihidroksivitamin D₃'te [24,25(OH)2D₃] sentezlenebilir (31). 1,25 (OH) D₃'e kıyasla inaktif olan bu molekül

hidroksivitamin D3 24- hidroksilaz (CYP24) ve mitokondriyal p450 enzimi ile sentezlenir (31).



Şekil 2.1: D vitamininin sentez aşamaları (37)

2.1.3. Laboratuvar Değerlendirmesi

D vitamini seviyesi, serum 25(OH) D düzeyi ölçümü ile değerlendirilir (15). 25(OH) D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır (38). 1,25- dihidroksi vitamin D'nin yarı ömrü 15 saat kadar kısa olması ve kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir (38). Bu nedenle D vitamini eksikliği tanısında kullanılmaz. 25(OH) D, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi/ tandem masspectrometry (LC/MS) yöntemleri ile ölçülmesi güvenilirdir (39, 40).

2.1.4 D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği (çocuklarda Rikets hastalığı olarak bilinir) ilk olarak 1600'lü yılların ortasında Whister ve Glisson tarafından tanımlanmıştır (41). Fakat bundan sonra yüzyıllardır bir gelişme olmamıştır ve 1918'de Sir Edward Mellanby yağda eriyebilen bir besinin eksikliği olarak tanımlamıştır (42). Bundan kısa bir süre sonra Goldblat ve Soames D vitamini, derinin güneş ile teması sonrasında üretilen bir madde olarak tanımlamıştır (43). D vitaminin kimyasal yapısı ise 1936'da Windaus tarafından bulunmuştur (44).

D vitamini eksikliği, güneş ışığı maruziyetinin azalması, obezitenin artması ve beslenme alışkanlıklarında değişiklikler nedeniyle oluşan modern dünyada çok sık görülmektedir (1). Amerikan ve Avrupa toplumunda yaşayan yaşlı erkek ve kadınların %40 ile %100'ünde D vitamini eksikliği saptanmıştır (45). Ülkemizde de D vitamini eksikliği oldukça yaygın bir şekilde görülmektedir (46, 47).

D vitamini eksikliği riski olan kişilerde, D vitaminin seviyesini gösterecek en güvenilir test, kan serumundan 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] seviyesinin tespitidir (15). Fakat D vitaminin en uygun seviyesi konusunda tartışmalar mevcuttur. Bazı kaynaklara göre D vitamini eksikliği, serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml altı, D vitamini yetersizliği 21-29 ng/ml arası ve 30-150 ng/ml arası ise D vitamininin normal olarak değerlendirildiği aralıktır (15, 48). Bir başka görüşe göre ise uygun değer 25(OH) seviyesi 25-80 ng/ml'dir (26). Bizim laboratuvarımızın D vitamini aralıkları ise <25 ng/ml eksiklik, 25-80 ng/ml arası optimum seviye ve 150 ng/ml üzeri ise muhtemel toksisite olarak kabul edilmiştir.

25-hidroksi vitamin D ölçümü sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplara yapılması önerilir. Tüm toplumun taraması önerilmemektedir. Tüm gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir (15, 29).

D vitamini eksikliği riski yüksek olan gruplar (15, 29):

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezite

- D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Osteoporoz
- Malabsorbsiyon sendromları
- Kronik böbrek yetersizliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hiperparatroidi

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular, D vitamini eksikliğinin derecesine ve süresine bağlıdır (49). Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkelen fosfataz düzeyi bu hastalarda normaldir (49). 25 (OH) D düzeyi 20 ve 10 ng/ml'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51' inde artmış serum parathormon (PTH) düzeyi rapor edilmiştir (49). Bu hastalarda sekonder hiperparatroidizme bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişir (50).

Bazı kaynaklar da kemik ağrısı, kas ağrısı ve güçsüzlük gibi kas-iskelet sistemi semptomları olan hastalarda rutin olarak D vitamini eksikliği için test yapılması önerilmektedir (51). Çünkü bu semptomlar genellikle D vitamini eksikliği ile ilişkili olup fibromiyalji, kronik yorgunluk, yaşla ilişkili güçsüzlük ve hatta majör depresyonla bile karıştırılmaktadır (51, 52). Fakat yapılmış farklı bir randomize, kör, plesebo kontrollü çalışmada D vitamin replasmanının bu tür semptomlara yararı olmadığı gösterilmiştir (53). D vitamininin düşüklüğü bireyler de kötü beslenmenin göstergesi olup, kronik hastalıklarla ilişkili açık hava aktivitesinde azalma sebebiyle de olmuş olabilir.

2.1.6. D Vitamini Tedavisi

Yeterli miktarda D vitaminin diyetle alınabilmesi oldukça zor gerçekleşen bir durumdur. Yağlı balıklar istisna olmak üzere D vitamini, diğer bütün besinlerde ya çok düşük ya da hiç bulunmamaktadır (54).

D vitamini takviyesi güvenli ve ucuz olmasına rağmen D vitamini eksikliğine ya tanı koyulamamakta ya da yeterli tedavi verilmemektedir (55).

Tedavide vitamin D2 ve D3 tipleri kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir (56).

Vitamin D eksikliği olanlarda (<20 ng/ml) 8 hafta süre ile haftada 50.000 IU vitamin D tedavisi verilmeli ve serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir (48). Eğer D vitamini seviyesi 20-30 ng/ml arasında ise idame dozu D vitamini verilmelidir (48). Verilebilecek günlük D vitamini idame dozları tablo 2.1'de verilmiştir. 8 hafta sonra tekrar D vitamini seviyesi bakılmalıdır (48). Hedeflenen serum vitamin düzeyine ulaşılmışsa, D vitamini idame dozu ile devam edilmelidir (48). Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda vitamin D tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir (57). Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10.000-50.000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmeli, bu dozlara rağmen hala vitamin D eksikliği devam ediyorsa daha iyi emilen hidroksile D vitamini formları verilmelidir (57).

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır. (yükleme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün) (15).

Kronik böbrek yetersizliğinde tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <30 ml/dk olanlarda kalsitriol kullanılmalıdır. eGFR> 30 ml/dk olanlarda vitamin D desteği normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir (57).

Tablo 2.1 (48)

Günlük Önerilen D vitamini Dozları			
Yaş grupları	EAR (Tahmini ortalama gereksinim) IU(µg)	RDA (Önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (Tolerabl üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
19-30 yaş, gebelik	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50yaş, gebelik	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 yaş, laktasyon*	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

31-50 yaş, laktasyon*	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
*Anne gereksinimi 4000-6000 IU (eğer yenidoğan 400IU/gün almıyor ise)			

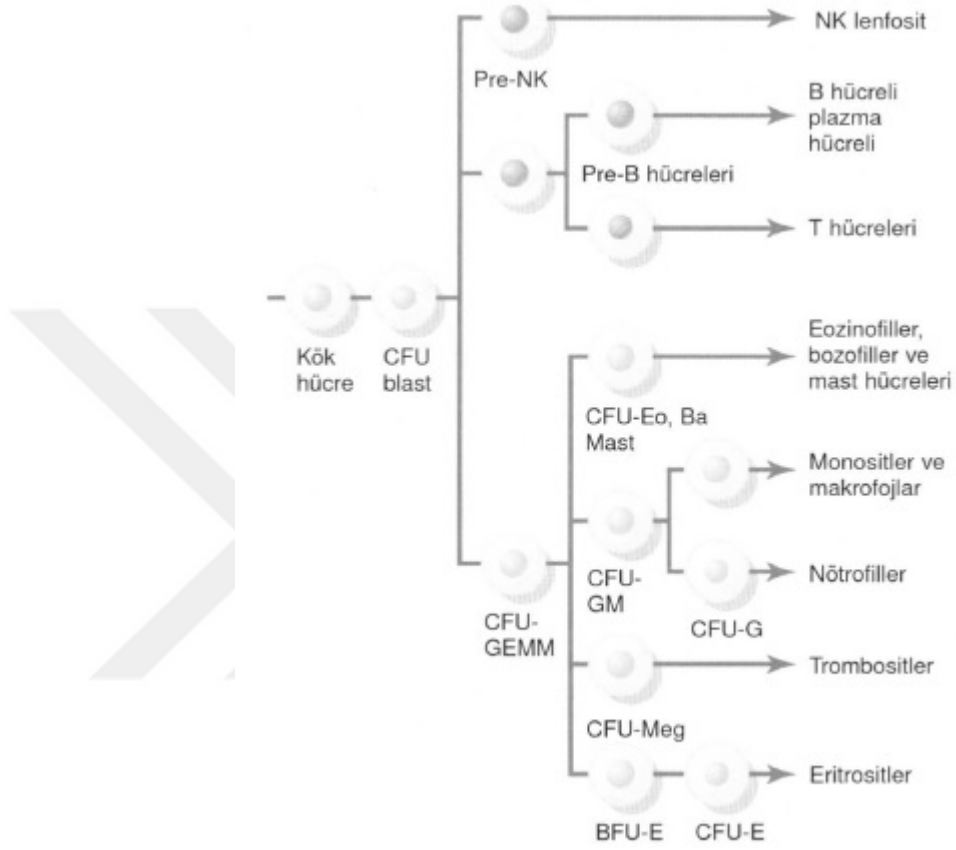
2.2. Trombosit

2.2.1 Trombosit Yapımı

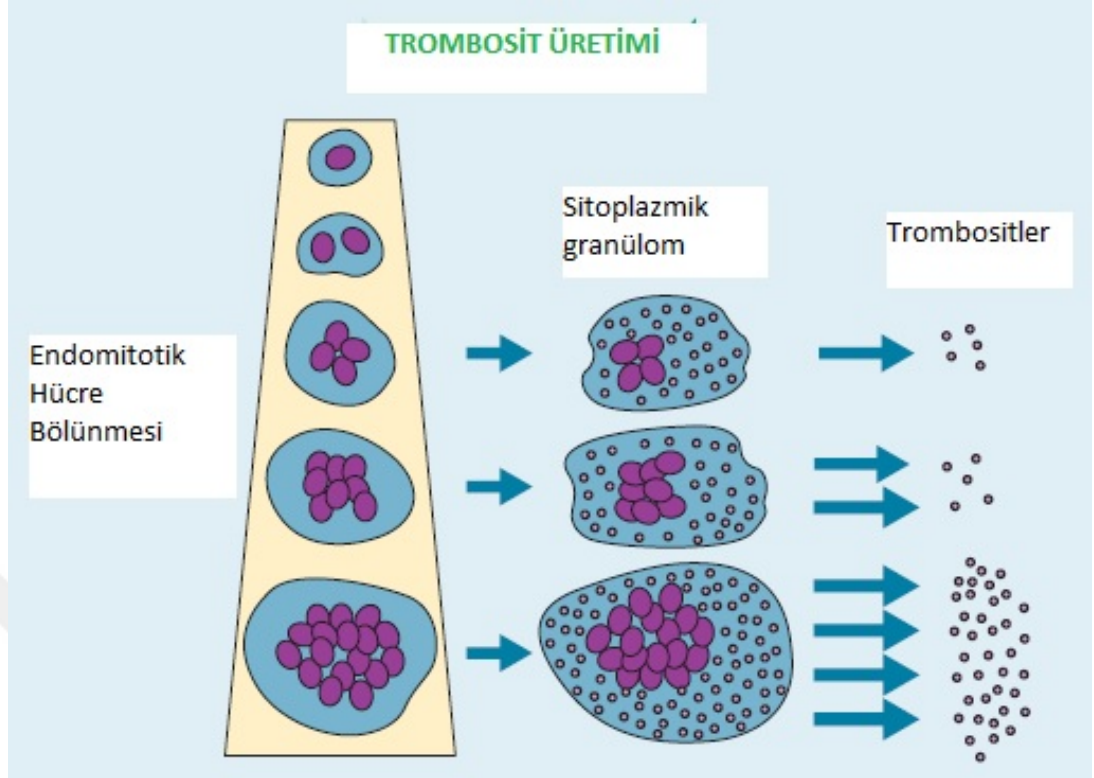
Damar yaralanmaları sonrasında kanamayı, kümeleşerek ve pıhtılaşarak durduran kan bileşenine trombosit denir (58). Kemik iliğinde, vücuttaki en büyük hücrelerden biri olan megakaryositlerin sitoplazmasından bölünerek üretildikleri için trombositlerin hücre çekirdekleri yoktur (59). Megakaryositler ise hemopoetik kök hücreden farklılaşarak üretilirler (Şekil 2.2). Megakaryositler, sitoplazmik ve çekirdek bölünmesi olmadan DNA replikasyonu şeklinde olan endomitotik çoğalma ile sitoplazma miktarını ve genetik materyali artırır (şekil 2.3). Megakaryosit sitoplazmasının, sitoplazmik uzantılarından bölünerek ortaya çıkan trombositler her bölünmede yaklaşık 1000-5000 tane ortaya çıkarlar (60). Megakaryositlerin bulunduğu kemik iliğinin uygun yerlerinden trombositler damar endoteliumuna doğru salınır. Kemik iliğinde hemopoetik kök hücreden trombositleri oluşumuna kadar geçen süre ortalama 10 gündür (60).

Trombosit yapımının en önemli düzenleyicisi olan trombopoetinin (TPO) yaklaşık %95'i karaciğer tarafından üretilir. Trombositopeni yapan durumlarda genelde plazma konsantrasyonu yüksek bulunurken trombosit sayısının arttığı durumlarda plazma seviyesi düşmektedir. Megakaryosit ve trombositler üzerindeki c-MPL reseptörleri ile plazmadan uzaklaştırılması sağlanmaktadır. Bu reseptörlerin %50'si yapısal olarak mevcuttur. Diğer yarısı ise trombosit yıkımı ile ortaya çıkar. Trombositlerin yaşlanması yüzeyindeki sialik asitin kaybolması ile olur. Bu durum galaktoz rezidülerini ortaya çıkarır ve bu rezidüler karaciğerde Ashwell-Morell reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma TPO üretimini artırır. TPO artışı megakaryosit olgunlaşmasını c-MPL reseptörü aracılığıyla yapar. Trombosit seviyeleri ise 6 gün sonra yükselmeye başlar. Klinik kullanım için TPO henüz yapılamamış olmasına rağmen klinik olarak kullanılabilen c-MPL üzerinden etki eden trombomimetik ilaçlar bulunmaktadır (60).

Normal bir trombosit sayımında yaklaşık olarak $250 \times 10^9/L$ ($150-400 \times 10^9/L$) trombosit bulunur ve normal bir trombositin ömrü 10 gündür. Hücredeki apoptotik BAX ve anti-apoptotik BCL-2 proteinlerinin oranı trombositlerin ömrünü belirlemektedir.



Şekil 2.2: Hemopoetik kök hücre farklılaşması (61)



Şekil 2.3: Trombosit üretim aşamaları (62)

2.2.2. Trombositin Yapısı

Trombositler oldukça küçük ve diskoid yapıda olup çapları yaklaşık $3,0 \times 0,5 \mu\text{m}$ 'dir. Hemostaz sırasında tıkaç formasyonu oluşturmak için kaçınılmaz olan, trombosit yapışması ve kümeleşmesini sağlamak için yüzey glikoproteinleri çok hayati önem taşımaktadır. Yapışma glikoprotein Ia (GPIa) ile sağlanmaktadır. Glikoprotein Ib ve IIb/IIIa ise trombositlerin von Willebrand faktöre bağlanmasında önemlidir. Glikoprotein Ib ve IIb/IIIa bağlanma noktası aynı zamanda fibrinojen için reseptör olup trombosit-trombosit kümeleşmesinde önemli rol oynamaktadır (60).

Plazma membranında trombosit içine doğru olan girintiler plazma koagülasyon proteinlerinin selektif olarak absorbe edilmesi için geniş ve aktif bir yüzey sağlıyor olabilir. Membran fosfolipitleri, (daha önceden trombosit faktör 3 olarak bilinen) koagülasyon faktör X'i Xa 'ya ve protrombin'i (faktör II) trombine (faktör IIa) çevirmek gibi önemli bir görevleri vardır.

Trombositler dense, α ve lizozom olmak üzere 3 tip depolama granülü içerirler. En çok bulunan α granülleri, pıhtılaşma faktörlerini (vWF, trombosit büyüme faktörü ve

diğer proteinler) içerir. Dense granülleri, en az sıklıkla bulunmakla birlikte içlerinde ADP, ATP, serotonin ve kalsiyum bulunmaktadır. Lizozomlar ise hidrolik enzimler içerirler.

2.2.3. Trombosit Antijenleri

Birçok trombosit yüzeyi proteini bulunmakla birlikte bunlardan insan trombosit antijeni (İTA) olarak adlandırılan bu antijen trombosit için özeldir. Bir çok vakada a ve b olmak üzere 2 farklı alleli mevcuttur. Ayrıca trombositler ABO ve insan lokosit antijeni 1 (İLA-1)'i sentezler.

2.2.4. Trombosit Fonksiyonları

Trombositlerin ana fonksiyonu hemostazı sağlamaktır. Eğer endotel bozulması fiziksel olarak çok büyük değilse trombositler o alanda toplanarak deliği doldururlar. İlk önce adezyon adı verilen aşamada, trombositler bozulmuş endoteldeki maddelere tutunurlar. Daha sonra aktivasyon adı verilen aşamada, şekillerini değiştirerek reseptörlerini açarlar ve bazı kimyasallar salgırlar. Son olarak agregasyon adı verilen aşamada, birbirleriyle reseptör köprüleri kurarak birbirlerine bağlanırlar (63). Trombosit tıkaçı, koagülasyon kaskatının aktivasyonu ile ilişkilidir ve sonucunda fibrin birikimi ve bağlanması ortaya çıkar.

2.2.5. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

MPV, dolaşımdaki trombositlerin hacimlerinin femtolitre cinsinden ortalamasıdır.

MPV değerleri, trombosit hacminin normal dağıldığı durumlarda geometrik ortalamasının alınması veya optik teknoloji yöntemi ile ölçülebilir. Fakat farklı yöntemlerle ölçüm yapmak farklı sonuçlar oluşturabilir. Bu yüzden her iki yöntem içinde referans aralıkları ayrı ayrı oluşturulmuştur. Matematiksel olarak yapılan yöntemde MPV referans aralığı 6,0-13,2 fL'yken optik metot ile yapılan yöntemde 5,6-12,1 fL'dir (64).

Normal şartlar altında, trombosit hacmi ve sayısı ters ilişkilidir. Böylece total trombosit kütlesi yakından düzenlenebilir. Trombosit sayısı düştüğünde, kemik iliği megakaryositleri trombopoetin tarafından uyarılır. Bu uyarı megakaryositleri daha

büyük trombosit yapması için uyarır. Bu yüzden megakaryositik stimülasyon varlığında yüksek MPV değerleri yıkıcı trombositopenileri gösterir. Bunun tam tersi durumda yani kemik iliği aplazisi veya hipoplazisi olduğunda ise MPV düşük ve trombositopeni beklenmelidir.

Bazen düşük MPV, dalaktan büyük trombositlerin sekestre olmasıyla ortaya çıkmaktadır. Yine benzer şekilde yüksek MPV değerleri hiposplenik durumlarda büyük trombositlerin sekestre olmaması ile ortaya çıkabilir.

MPV seviyesinin yükselmesi trombositlerin büyümesi anlamına gelmektedir ve bu durum da trombositlerin yapışma ve kümeleşme yeteneklerini artırmaktadır (7). Yapılan bazı çalışmalara göre bu durum diyabet, ateroskleroz ve hipertansiyon gibi hastalıklara yol açarak akut miyokart infarktüsüne neden olmaktadır (7).

Son zamanlarda MPV ölçümlerinin tanımlayıcı özelliği ortaya çıkmıştır. Şimdiye kadar kardiyovasküler olaylar, diyabet, otoimmün hastalıklar, bazı neoplastik olaylar gibi birçok hastalıkta tanımlayıcı özelliği ön plana çıkmaya başlamıştır (65-67).

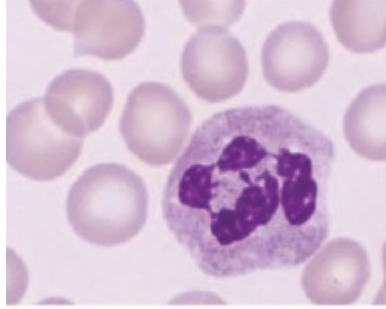
2.2.6. Trombosit Dağılım Genişliği (PDW)

Trombositlerin hacimlerinin kendi içinde ne kadar değişken olduğunu gösteren parametredir (68). Yapılan son çalışmalarda PDW'nin en az MPV kadar tanımlayıcı değerinin olduğunu göstermektedir (68). Yapılan gözlemlerde bazı hastalıklarda PDW değerlerinde değişimler meydana getirmektedir. Örneğin yapım azlığı nedeniyle trombositopeni (aplastik anemi), yıkım çokluğu nedeniyle trombositopeni (otoimmün trombositopeni), reaktif trombositoz farklılaşması ve otonom trombositoz gibi durumlarda değişmektedir (69). Fakat PDW değerinin referans aralığıyla ilgili bilgiler kesin olmadığı için birçok çalışmada bilgiler hastaların PDW değeri ile korele edilmektedir (69, 70).

2.3. Nötrofil

Nötrofil, hemopoetik kök hücrenin granülosit hücrelerinden meydana gelmektedir (şekil 4). Hücre karakteristik olarak 2-5 lobdan oluşan sıkı çekirdekten ve sınırları düzensiz, içinde birçok pembe-mavi veya gri-mavi granül bulunduran sitoplazmadan oluşur (şekil 4). İmmün sistem içinde bulunurlar. Sitoplazma içindeki granüller primer

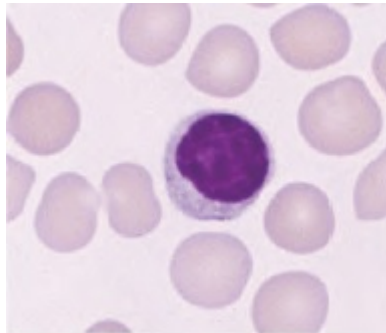
ve sekonder olmak üzere 2'ye ayrılır. Primer granüller myeloperoksidaz ve diğer hidroksilazları içerirken; sekonder granüller laktoferrin, lizozom ve diğer enzimleri içerirler. Nötrofillerin kandaki ömrü sadece 6-10 saattir. Kanda ise $1,8-7,5 \times 10^9/L$ arasında bulunurlar (71).



Şekil 2.4: Nötrofil (72)

2.4. Lenfosit

Lenfositler immün sisteme ait olup görevi vücudu yabancı cisim istilasına ve enfeksiyona karşı korumaktır. İmmün sistemin, spesifik antijen üretmek ve immünolojik hafızayı oluşturmak üzere 2 karakteristik özelliği vardır: Postnatal hayatta kemik iliği ve timus, lenfositlerin geliştiği primer lenfoid organlar olup lenf nodları, dalak, solunum ve sindirim sistemindeki lenfoid dokular spesifik immün yanıtın oluşturulduğu sekonder lenfoid organlardır (73).



Şekil 2.5: Lenfosit (72)

2.5. Nötrofil ve Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil ve lenfosit her ne kadar immün sistemin önemli elamanları olsalar da immün durumlar harici susuzluk ve egzersiz gibi birçok parametreden etkilenebilirler (12). Bu yüzden nötrofil lenfosit oranının çeşitli fizyolojik olaylar tarafından etkilenmesi daha az olası görülmektedir (12). Nötrofil lenfosit oranını daha önemli yapan başka bir neden ise 2 değişik immün yoldan (lenfoid ve granüloid seri) köken almalarıdır. Böylece bu oranın inflamasyon harici diğer olaylardan etkilenmesini en minimuma indirmektedir (74).

2.6. Trombosit ve Lenfosit Oranı (TLO)

Yine tek başına trombosit ve lenfosit değerleri fizyoloji birçok parametre ile etkilenmektedir. Bu etkilenmeyi minimuma indirmek için kullanılan oranlardan bir diğeri de trombosit, lenfosit oranıdır. Yapılan birçok çalışmada trombosit, lenfosit oranının diagnostik önemi olduğu anlaşılmıştır(75-77).

2.7. D Vitamini ile MPV, PDW, NLO ve TLO İlişkisi

D vitamini eksikliğinde immün fonksiyonlar bozulup sitokin seviyeleri artmaktadır (78). Yüksek sitokin değerleri ise kemik iliğini etkileyip MPV, PDW değerlerini etkilemektedir (79, 80). Kemik iliği fonksiyonu ile ilişkili olan NLO ve TLO değerlerinin bu sitokin artışından etkilenip etkilenmediğini araştıran mevcut bir çalışma bulunmamaktadır ve bu konu ile ilgili çalışma yapılması gerekmektedir.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Araştırmanın Türü ve Örneklemi

Bu çalışmada, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği polikliniklerine 1 Ocak – 31 Ağustos 2016 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvuran hastalar kayıtlardan incelenmiştir. D vitamini ve hemogram tetkikleri istenmiş olan, bilinmeyen bir kronik hastalık riskini azaltmak için ilk dekat olan 18-28 yaş arası bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Herhangi bir kronik hastalığı olan ve/veya sürekli kullandığı bir ilaç olanlar ile gebe olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.2. Çalışma Düzenegi ve Çalışma Grupları

Kriterlere uyan 877 hasta tespit edilmiş olup ardından hastalar D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların 5 tanesinin D vitamini seviyesi 150 ng/ml'nin üstünde saptanmış olup çalışmayı toksik değerlerin olumsuz yönde etkilememesi için çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların D vitamini grupları ise D vitamininin yeterli olduğu aralık olan 30-150 ng/ml, D vitamini yetersizliği grubu olan 20-30 ng/ml ve D vitamini eksikliği kabul edilen grup olan 20 ng/ml'nin altı şeklinde ayrılmıştır. İlk grupta 114 kişi, ikinci grupta 111 kişi ve üçüncü grup 647 kişi olarak belirlenmiştir. Ancak istatistiksel olarak 3. grup diğer gruplara göre çok kişi içerdiği için 3. gruptan rastgele 111 kişi çalışmaya seçilmiştir.

Sayıları 114 ve diğer iki grupta 111 kişi olan ve D vitamini seviyelerine göre gruplandırılan bu veriler ile hemogram laboratuvar testinin içeriğinde olan MPV, PDW, NLO ve TLO seviyeleri karşılaştırılmıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda, çalışma tanımlayıcı çalışma olarak tanımlanmaktadır.

3.3. Veri Toplama Araçları Hakkında Bilgiler

3.3.1. D Vitamini Ölçüm Metodu

Hastalardan alınan kan numunelerinden Türkiye Kamu Hastaneleri Birliği Ankara ili 2. Bölge Sekreterliği laboratuvarında HPLC(Yüksek basınçlı likit kromatografi) yöntemiyle elde edilmiştir.

3.3.2. Hemogram Ölçme Yöntemi

Hastalardan alınan kan numuneleri Sysmex XE-2100 marka hemogram makinesinde incelenmiştir.

3.3.3. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Testler

Bu çalışmada verilerin analizi için SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. İlk etapta tüm veriler tanımlayıcı istatistiksel metotlarla değerlendirilmiştir. Verilerin dağılım analizi için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Bu testlerin sonucuna göre MPV, PDW ve TLO grupları normal dağılırken NLO grubu ise normal dağılmamaktadır. Bu yüzden normal dağılan 3 grup için ONEWAY ANOVA testi uygulanmış olup normal dağılmayan NLO grubuna ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. ONEWAY ANOVA istatistik metodu kullanılan grup homojen dağıldığı için Post Hoc Testi'nde Tukey testi uygulanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın protokolü Yıldırım Beyazıt Üniversitesi 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 877 hasta dahil edilmiş olup çalışma kriterlerini sağlayan 336 kişi saptanmıştır.

4.1.2. Cinsiyet ve Yaş

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyetlerinin gruplara göre dağılımı:

1. Grup %29'u (n=33) erkek, %71'i (n=81) kadın
2. Grubun %26'sı (n=29) erkek, %74'ü (n=82) kadın
3. Grubun ise %29'u (n=32) erkek, %71'i (n=79) kadın olmak üzere toplamda %28'i (n=94) erkek, %72'si (n=242) ise kadın bireylerden oluşmaktadır.

Çalışmaya katılan bireylerin gruplara göre yaş ortalaması ise

1. Grupta $24,00 \pm 2,98$,
2. Grupta $24,7 \pm 3,02$
3. Grupta $24,17 \pm 2,74$ olmak üzere toplamda yaş ortalaması $24,28 \pm 2,92$ olarak saptanmıştır.

4.1.3. Çalışmanın Yapıldığı Bölge

Bu çalışma soğuk ve karlı kışları (aralık, ocak, şubat), sıcak ve kuru yazları (haziran, temmuz, ağustos) olan karasal iklimin hakim olduğu Ankara, Türkiye'de yapılmıştır. Genellikle ilkbahar ve sonbaharda yağış alır. Yazın ortalama 28°C olup 42°C 'ye kadar çıkabilmektedir. Yapılan bir çalışma da D vitamini üretimi için enlem ve boylamların önemi vurgulanmıştır ve Türkiye enlemlerine yakın coğrafyada da D vitamini eksikliği oldukça sık bulunmuştur (27).

4.2. Elde Edilen Verilerin Tanımlayıcı İstatistikleri

4.2.1. Ortalama Değerler ve Standart Sapmaları

Çalışmaya dahil edilen bireyler D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmış olup, Tablo 4.1’de bu gruplara ait birey sayıları ve MPV, PDW, TLO ve NLO parametrelerinin ortalama değer, standart sapma ve standart hataları görülmektedir.

Tablo 4.1 Ortalama Değerler ve Standart Sapmaları

		n	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata
MPV	1.Grup	114	10,030	0,950	0,089
	2. Grup	111	10,090	1,100	0,100
	3. Grup	111	10,310	1,080	0,100
	Toplam	336	10,140	1,050	0,057
PDW	1.Grup	114	12,540	1,800	0,168
	2. Grup	111	12,620	1,830	0,174
	3. Grup	111	12,940	1,950	0,185
	Toplam	336	12,700	1,870	0,100
TLO	1.Grup	114	122,940	35,500	3,330
	2. Grup	111	116,770	34,100	3,240
	3. Grup	111	115,190	36,600	3,470
	Toplam	336	118,340	35,400	1,940
NLO	1.Grup	114	1,710	0,620	0,058
	2.Grup	111	1,670	0,610	0,058
	3.Grup	111	1,850	0,720	0,069
	Toplam	336	1,740	0,650	0,036

4.2.2. Minimum ve Maksimum Değerleri

Çalışmaya dahil edilen bireyler D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmış olup, tablo 4.2’ de bu gruplara ait MPV, PDW, TLO ve NLO parametrelerinin maksimum ve minimum değerleri bulunmaktadır.

Tablo 4.2 Minimum ve Maksimum Değerleri

		Minimum	Maksimum
MPV	1.Grup	7,70	12,40
	2.Grup	8,10	13,80
	3.Grup	7,20	13,30
	Toplam	7,20	13,80
PDW	1.Grup	8,70	17,20
	2.Grup	9,70	18,90
	3.Grup	8,60	18,20
	Toplam	8,60	18,90
TLO	1.Grup	46,94	247,03
	2.Grup	58,57	229,63
	3.Grup	27,30	241,33
	Toplam	27,30	247,03
NLO	1.Grup	0,64	3,78
	2.Grup	0,50	4,02
	3.Grup	0,73	5,42
	Toplam	0,50	5,42

4.3. Elde Edilen Verilerin Gruplar Arası ve Grup İçi Analiz Sonuçları

4.3.1. Oneway Anova Testi Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen bireyler D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmış olup, tablo 4.3' te bu gruplara ait MPV, PDW ve TLO parametrelerinin gruplar arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Bu sonuçları göre gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.3 Oneway Anova Testi Sonuçları

		Kareler Toplamı	Kare Ortalaması	P değeri
MPV	Gruplar arası	4,841	2,421	0,112
	Grup içi	365,770	1,098	
	Toplam	370,611		
PDW	Gruplar arası	10,075	5,037	0,236
	Grup içi	1157,615	3,476	
	Toplam	1167,690		
TLO	Gruplar arası	3787,682	1893,841	0,223
	Grup içi	417922,690	1255,053	
	Toplam	421710,370		

4.3.2. Kruskal Wallis Testi Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen bireyler D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmış olup, tablo 4.4' te bu gruba ait NLO parametresinin gruplar arasındaki farklılıkları incelenmiştir. Bu sonuca göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.4 Kruskal Wallis Testi Sonuçları

	Ki kare	P değeri
NLO	2,777	0,249

4.3.3. Post Hoc Testi- Tukay HSD Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen bireyler D vitamini seviyelerine göre 3 gruba ayrılmış olup, tablo 4.5' te bu gruplara ait MPV, PDW ve TLO parametrelerinin grup içinde birbiri ile ayrı ayrı karşılaştırılmış olup herhangi bir anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4.5 Post Hoc Testi- Tukay HSD Sonuçları

Değişken	(I)grup	(J)Grup	Ort. Fark(I-J)	Std. Hata	P değeri
MPV	1	2	-0,568	0,140	0,913
		3	-0,278	0,140	0,116
	2	1	0,057	0,140	0,913
		3	-0,222	0,141	0,258
PDW	1	2	-0,080	0,249	0,944
		3	-0,401	0,249	0,241
	2	1	0,080	0,249	0,944
		3	-0,320	0,250	0,407
TLO	1	2	6,1705	4,724	0,393
		3	7,750	4,724	0,230
	2	1	-6,175	4,724	0,393
		3	1,580	4,755	0,941

5. TARTIŞMA

Son yıllarda D vitamininin etkilerinin araştırıldığı çalışmalar oldukça popüler hale gelmiştir. Bunun nedeni, D vitamininin yalnızca vitamin özelliğinin değil aynı zamanda hormonal etkisinin de olmasıdır. D vitamininin etkisi olmadığı sistem neredeyse bulunmamaktadır. Son yapılan çalışmalarda D vitamini reseptörlerinin neredeyse tüm dokularda binlerce bağlanma yeri olduğunu ve yüzlerce gen tarafından kontrol edildiğini göstermektedir (14).

Trombosit fonksiyonları son birkaç yıldır bir hayli araştırma konusu olmuştur. Trombosit toplam kütlesi vücutta sabit kaldığı için hemopoetik sistemi etkileyen durumlar trombosit sayısını değiştirir. Dolayısıyla mecburen hacminin değişikliğe uğraması gerekmektedir. Trombosit hacminin büyümesi ise yapışma ve kümeleşme potansiyelini artırarak diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamatuvar hastalıkların etiolojisinde yer almaktadır. Bu yüzden MPV, PDW ve TLO gibi trombosit fonksiyonunu gösteren belirteçlerin diagnostik anlamı mevcuttur. Aynı şekilde NLO'da hemopoetik sistemin fizyolojik olaylardan en az etkilenen parametrelerden bir tanesi olup yine inflamatuvar olaylarda değişmektedir. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi ve tıp alanındaki buluşlar laboratuvar tekniklerini geliştirildi ve bu değerleri kolaylıkla saptayabilmemizi sağladı.

D vitaminini eksikliğinin en önemli etkilerinden bir tanesi de sitokin seviyelerini artırıp inflamasyona neden olmasıdır (5). D vitamini düşüşüyle TNF- α ve İL-6 gibi sitokinlerin salınımı artmaktadır (5, 81). Başka araştırmalarda da D vitamini tedavisi ile İL-6 ve TNF- α seviyeleri düşüş gösterilmiştir (82). TNF- α ve İL-6 oksidatif stres ile ilişkili olup megakaryopoezi artırmaktadır (79). Bu olay sonucunda immatür ve aktive olmuş trombositler kemik iliğinden dolaşım sistemine salınmaktadır. Bu da MPV seviyesini etkilemektedir.

D vitamini eksikliği dünyada ve Türkiye'de oldukça sık karşımıza çıkmaktadır (83). Birçok çalışma da D vitamini eksikliği ile kardiyak hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır. Örneğin D vitamini seviyesinin <20 ng/ml'den olması ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği ve iskemik kalp hastalıkları gibi kardiyak hastalıkların riskini artırmaktadır (84). Bazı çalışmalarda ise <10 ng/ml'den düşük olması kardiyak hastalık riskini artırmaktadır (85). Başka bir çalışmada ise D vitamini seviyesinin <15ng/ml

olması hipertansiyon prevalansını artırmaktadır (86). Buna ilaveten Kalsiyum ve D vitamini takviyesi sistolik ve diyastolik hipertansiyonu düşürebilir (87).

D vitamini eksikliğine bağlı hipertansiyon ve kardiyak hastalık risk artışının nedeni düz kasta kalsiyum azalmasına bağlı renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu, bozulmuş glisemik kontrol, hiperürisemi ve inflamatuvar sitokinlerin artışı olabilir (88, 89). Yapılan deneysel bir çalışmada farelerin D vitamini reseptörü bozulduğunda kardiyak hipertrofi ve renin anjiyotensin- aldosteron sistemi aktive olmuştur (90). Bu farede sol ventrikül hipertrofisi geliştiği için bozulmuş kardiyak relaksasyon ve kontraktilite göstermiştir (90). Yapılmış birçok araştırmada D vitamini eksikliğinin insülin direnci veya bozulmuş insülin salınımına neden olarak hipertansiyon ve koroner arter hastalığına neden olduğu saptanmıştır (91, 92). Yapılan başka bir araştırmada ise D vitamini replasmanının inflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak kalp yetersizliği semptomlarını azaltabileceği gösterilmiştir (93). Yapılan bir diğer araştırmada ise prehipertansif grup ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada prehipertansif grup MPV değerleri yüksek bulunmuştur ($10,41 \pm 0,93$ fl- $9,56 \pm 1,04$, $p < 0,001$) (94).

Kontrolsüz diyabet hastalarında MPV değerinin yüksek çıkışı birkaç teoriye dayandırılmaktadır. Trombositler için ana enerji kaynağı olan glikoz plazmadan hızlıca alınır (95). Normal şartlar altında emilen glikozun %40-%50'si glikojen üretimi için kullanılır (95). Elektron mikroskopları ile glikojen kütlelerinin varlığı gösterilebilmektedir (95). Tip 2 Diyabet hastalığı da bozulmuş insülin salgılanışı ve dokularda insülin rezistansı ile karakterize olduğundan dolayı hiperglisemi ile seyretmektedir (9). Kronik hiperglisemiye bağlı olarak trombositler çok fazla glikozu absorbe ederler ve bu glikozları glikojene çevirirler. Bu artmış glikojen yapımı da küçük ölçeklerde trombosit hacmini artırabilmektedir (96). Başka bir teoriye göre ise plazmadaki yüksek glikoz oranları trombosit içine absorbe olduktan sonra osmotik aktif başka ürünlere çevrilerek trombosit osmotik basıncı artırılır ve böylece hücre şişerek MPV değerlerini artırır (95). Bir diğer teoride ise kontrolsüz diyabet hastaların kemik iliğinde yapım ve yıkım olayları arttığı için MPV değerleri yüksek saptanabilir (95).

MPV seviyelerinin yükselmesi kardiyovasküler, diyabet ve genel olarak inflamatuvar hastalıklarda görülebilen bulgulardır (7). Diyabet ile ilgili başka bir araştırmada ise hastalar kontrolsüz diyabet, kontrollü diyabet ve kontrol grubu olarak 3 bölünmüş ve

MPV değerleri karşılaştırılmış. Kontrolsüz diyabet grubunda diğer 2 gruptan anlamlı derecede MPV yüksekliği tespit edilmiştir ($p<0,001$) (95). Fakat yapılan başka bir çalışmada ise HbA1c seviyelerine göre ayrılmış 2 grupta MPV seviyelerinde anlamlı değişiklik bulunamamıştır (97).

NLO ve TLO parametreleri birçok inflamatuvar olayda diagnostik özelliği gösterilmiştir. Örneğin bir akut pulmoner emboli araştırmasında masif emboli geçiren hastaların submasif ve masif olmayan emboli geçiren hastalardan NLO ve TLO değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (98). Fakat aynı çalışmada MPV değerine baktığımızda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,113$) (98). Bu durumun nedeni olarak emboli esnasında artan sempatik aktivite sonucu yükselen kortizol seviyeleri lenfositopeni yapıp trombosit ve nötrofil sayısını yükseltmesi olabilir (99, 100). Trombosit sayısının artması ilerleyen zamanda MPV seviyesinin düşmesine neden olabilir.

Yapılan sepsis ise ilgili bir çalışmada ise sepsis özellikleri gösteren hastaları pozitif kan kültürü ve negatif kan kültürü olan olarak ikiye ayrılmıştır. Bu gruplarda PDW ve NLO parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki parametrede pozitif kan kültürü olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,011$ ve $p<0,001$) (101).

Bizim alışmamızda bireylerin MPV seviyeleri, D vitamini değeri 30-150 ng/ml, 20-30 ng/ml ve 0-20 ng/ml olmak üzere 3 farklı grupta karşılaştırılmıştır. 3 grubu karşılaştırdığımız da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,112$). Her ne kadar bu sonuçlar anlamlı istatistiksel bir değişiklik ifade etmesede MPV seviyeleri, D vitamini seviyeleri düştükçe hafif bir artış göstermiştir.

PDW sonuçlarını değerlendirecek olursak 3 grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır ($p=0,236$). Yine sonuçlara bakıldığında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen D vitamini seviyesi düştükçe PDW değerlerinin arttığı gözlemlenmektedir.

TLO sonuçlarına geldiğimizde 3 farklı grubun arasında yine anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,223$). Sonuçlara bakıldığında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen TLO hafif de olsa düşme göstermiştir. Ancak diğer gruplardaki gibi TLO değerlerindeki değişim 3. Grupta değil daha çok 2. Grupta değişmeye başlamıştır.

Bunun nedeni ilk önce trombosit sayısının düşmesi ve daha sonra trombosit hacminin artışı olabilir.

NLO sonuçlarına baktığımızda 3 grup arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p=0,249$). Ancak sonuçlara baktığımızda anlamlı olmasa da NLO oranında D vitamini düştükçe bir artış meydana gelmektedir.

Çalışmamıza katılan bireylerin herhangi bir kronik hastalığı ile kullandığı ilaç olmaması ve 18-28 yaş arasında olmaları bilinmeyen diğer ek hastalıkların olma olasılığını düşürdüğü için avantaj teşkil etmektedir. Ancak çalışmanın kısıtlılıklarına gelecek olursak erkek-kadın oranının eşit olmaması, bireylerin ne kadar süre boyunca D vitamini eksikliğine maruz kaldığı, ne kadar süre önce D vitamini seviyeleri normal seviyelere geldiğini tam olarak bilmemekteyiz. Dolayısıyla sonuçların anlamlı çıkmamasının nedeni belki de D vitamini değerleri sınırda olan bireylerin D vitamini seviyesinin değişken olmasından dolayı, D vitamini ölçüm testi başka bir zamanda yapılmış olsa diğer gruplardan birinde yer alacak D vitamini seviyesine sahip olması ihtimali olarak düşünülebilir. Bu yüzden ileriki çalışmaların, prospektif ve kontrollü yapılması daha doğru sonuçlar için gerekmektedir.

Cure ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 434 ($e=150,k=288$) birey çalışmaya katılmıştır (102). Hastalar D vitamini seviyesine göre <10 ng/ml, $10-20$ ng/ml ve >20 ng/ml olmak üzere 3 farklı grupta karşılaştırılmıştır. Kliniğe başvuran hastaların herhangi bir kronik hastalığı olmayıp, baş ağrısı, sırt ağrısı gibi basit şikayetleri mevcuttur. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması ise 1. grupta $45,5\pm 20,1$, 2. grupta $47,5\pm 19,4$ ve 3. grupta $48,9\pm 17,3$ olarak saptanmıştır. Bunların dışında her iki çalışmada da herhangi bir kronik hastalığı, kronik ilaç, alkol ve uyuşturucu kullanımı olan kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir. Yapılan istatistik sonuçları ise 1. grup ile 2. ve 3. grup arasında $p<0,001$ olarak bulunmuştur. 2. grup ile 3. grup arasında ise $p=0,009$ olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki temel fark D vitamini gruplarının birbirinden farklı bölünmesidir. Bizim gruplarımız D vitamini seviyesinin, normal, yetersiz ve eksik bulunduğu değerler olan <20 ng/ml, $20-30$ ng/ml, >30 ng/ml olarak ayrılmıştır. Bu şekilde 3 grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Belki de gruplamayı bu çalışma da olduğu şekilde yapmış olsaydık benzer bir sonuç çıkabilirdi.

Belki de bizim çalışmamızda yaş ortalaması daha genç olduğundan genç popülasyon da D vitamini eksikliği MPV sonuçlarına etki edecek kadar etkili olmayabilir.

D vitamininin ortalama trombosit hacmine etkisi henüz yeni araştırılmaya başlanmış bir konudur. Yeterince büyük gruplarla yapılmış henüz bir çalışma yoktur.



6. SONUÇ

Bu çalışma D vitamini düzeyinin MPV, PDW, NLO ve TLO parametreleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Yapılan benzer çalışmalarda D vitaminin eksikliğinin MPV, PDW, NLO ve TLO parametreleri üzerine etkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda katılımcı sayısı kısmen yeterli olsa da çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve katılan kişilerin sadece kan örneği alındığı anda ki değerleri üzerinden yapılmış olması dezavantajdır. Ancak çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalamalarının bir hayli düşük olması avantajdır. Bu çalışma D vitamininin, diagnostik belirteçler olan MPV, PDW, NLO ve TLO üzerine etkisini anlamamıza yardımcı olmaktadır. Bu konuda daha çok sayıda katılımcı ve daha uzun takip süresi ile çalışmalar yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(6):1519-27.
2. Kuloğlu O, Gür M, Kalkan GY, Yıldırım, Scedil D, Koyunsever NY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with arterial stiffness, left ventricle hypertrophy, and inflammation in newly diagnosed hypertension. *Journal of Investigative Medicine*. 2013;61(6):989-94.
3. Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT, Hakim IA, Going S, Yousef JM, et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(1):105-10.
4. Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *Journal of the National Medical Association*. 2009;101(4):349-54.
5. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Palumbo M, Nunnari G, Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. *Cellular immunology*. 2012;280(1):36-43.
6. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2482-94.
7. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6.
8. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *Journal of cardiovascular disease research*. 2012;3(4):272-5.
9. Kodiatté TA, Manikyam UK, Rao SB, Jagadish TM, Reddy M, Lingaiah HKM, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetes mellitus. *Journal of laboratory physicians*. 2012;4(1):5.
10. Cho SY, Jeon YL, Choi SK, Suh J-T, Lee HJ, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with acute ischemic stroke: A gender difference. *Platelets*. 2013;24(1):75-6.
11. Bulur S, Önder HI, Aslantas Y, Ekinozu I, Kiliç AÇ, Yalcin S, et al. Relation between indices of end-organ damage and mean platelet volume in hypertensive patients. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2012;23(5):367-9.
12. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2013;11(1):55-9.
13. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):662-87.
14. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014;21(3):319-29.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*. 2004;291(16):1999-2006.
17. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.
18. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Care & Research*. 2005;53(6):821-6.

19. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *American journal of public health*. 2006;96(2):252-61.
20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
21. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):39-48.
22. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*. 2007;167(11):1159-65.
23. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-9.
24. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):820-5.
25. 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):20-8.
26. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL, editors. *Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat*. Mayo Clinic Proceedings; 2010: Elsevier.
27. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of internal medicine*. 2000;247(2):260-8.
28. Sözen A, Arcaklioğlu E. Solar potential in Turkey. *Applied Energy*. 2005;80(1):35-45.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
30. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
31. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annual review of nutrition*. 2002;22(1):139-66.
32. Cheng JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(20):7711-5.
33. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D 3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
34. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander AI. 1α , 25-Dihydroxyvitamin D₃, and 24, 25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. 1979.
35. Esteban L, Vidal M, Dusso A. 1α -Hydroxylase transactivation by γ -interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBP β expression and activation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;89:131-7.
36. Kitanaka S, Takeyama K-i, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, et al. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(10):653-62.
37. www.uptodate.com. Overview of vitamin D. 15.01.2016.
38. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):582S-6S.
39. Tai SS-C, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human

- serum using isotope-dilution liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 2010;82(5):1942-8.
40. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D. *American journal of clinical pathology*. 2013;140(4):550-60.
 41. Fraser D, Scriver C. Disorders associated with hereditary or acquired abnormalities in vitamin D function: Hereditary disorders associated with vitamin D resistance or defective phosphate metabolism. *Endocrinology*. 1979;2:797-807.
 42. Mellanby SE. The part played by an accessory factor in the production of experimental rickets. 1918.
 43. Goldblatt H, Soames KM. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapour quartz lamp or kept in darkness. *Biochemical Journal*. 1923;17(2):294.
 44. Windaus A, SCHENCK F, Werder Fv. Antirachitically active irradiation product of 7-dehydrocholesterol. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*. 1936;241:100-3.
 45. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3):620-5.
 46. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23(3):173-7.
 47. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Demirag NG. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public health nutrition*. 2013;16(07):1306-13.
 48. D vitamini Eksikliği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2016:119-29.
 49. Valcour A, Blocki F, Hawkins D, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):3989-95.
 50. Garg M, Tandon N, Marwaha R, Menon A, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clinical endocrinology*. 2014;80(1):41-6.
 51. Holick MF, editor High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
 52. Plotnikoff GA, Quigley JM, editors. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo clinic proceedings*; 2003: Elsevier.
 53. Arvold D, Odean M, Dornfeld M, Regal R, Arvold J, Karwoski G, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocrine practice*. 2009;15(3):203-12.
 54. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):296-307.
 55. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):6-18.
 56. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1357-64.
 57. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis international*. 2005;16(7):713-6.
 58. Laki K. Our ancient heritage in blood clotting and some of its consequences. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1972;202(1):297-307.

59. Machlus KR, Thon JN, Italiano JE. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation. *British journal of haematology*. 2014;165(2):227-36.
60. Haematology HsE. Platelets. 7th Edition:265-70.
61. Medicine CEo. Hematopoez ve Hematopoetik Yetmezlik. 7th edition:475.
62. Haematology HsE. platelet. 7th Edition:266.
63. Yip J, Shen Y, Berndt MC, Andrews RK. Primary platelet adhesion receptors. *IUBMB life*. 2005;57(2):103-8.
64. Hoffmann JJ. Reference range of mean platelet volume. *Thrombosis research*. 2012;129(4):534-5.
65. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
66. Chu S, Becker R, Berger P, Bhatt D, Eikelboom J, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(1):148-56.
67. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets*. 2004;15(8):475-8.
68. KA P. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010;1(1):2-32.
69. Dow R. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*. 1994;15:12-5.
70. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2005;128(5):698-702.
71. Hoffbrand's Essential Haematology. Neutrophil (polymorph). 7th Edition:89-90.
72. Haematology HsE. The white cells 1: granulocytes, monocytes and their benign disorders. 7th Edition:88.
73. Haematology HsE. Lymphocytes. 7th Edition:103-4.
74. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;106(4):470-6.
75. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *The American Journal of Surgery*. 2009;197(4):466-72.
76. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*. 2012;23(4):265-73.
77. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008;12(8):1422-8.
78. Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
79. Cure E, Balik MS, Cumhuri Cure M, Guvercin Y, Erkut A, Yuce S, et al. Is the mean platelet volume predictive of hip fractures in the elderly? *Annals of laboratory medicine*. 2013;33(5):367-70.

80. Cure MC, Cure E, Kirbas A, Cicek AC, Yuce S. The effects of Gilbert's syndrome on the mean platelet volume and other hematological parameters. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(5):484-8.
81. Beilfuss J, Berg V, Sneve M, Jorde R, Kamycheva E. Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*. 2012;60(3):870-4.
82. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(4):754-9.
83. Cüre E, Türkyılmaz AK, Cüre MC, Kırbaç S, Kırbaç A, Yüce S, et al. *Cukurova Medical Journal*.
84. Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006;29(3):722-4.
85. Zittermann A, Schleithoff SS, Götting C, Dronow O, Fuchs U, Kuhn J, et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *European journal of heart failure*. 2008;10(3):321-7.
86. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
87. Liu Z-M, Woo J, Wu S-H, Ho SC. The role of vitamin D in blood pressure, endothelial and renal function in postmenopausal women. *Nutrients*. 2013;5(7):2590-610.
88. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *Experimental Diabetes Research*. 2013;2013.
89. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *The American journal of the medical sciences*. 2009;338(1):40.
90. Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007;103(3):521-4.
91. Torun E, Gönüllü E, Özgen İT, Cindemir E, Öktem F. Vitamin D deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
92. Sung C-C, Liao M-T, Lu K-C, Wu C-C. Role of vitamin D in insulin resistance. *BioMed Research International*. 2012;2012.
93. Pourjabbar A, Dwivedi G, Haddad H. The role of vitamin D in chronic heart failure. *Current opinion in cardiology*. 2013;28(2):216-22.
94. Yazici M, Kaya A, Kaya Y, Albayrak S, Cinemre H, Ozhan H. Lifestyle modification decreases the mean platelet volume in prehypertensive patients. *Platelets*. 2009;20(1):58-63.
95. Radha RKN, Selvam D. MPV in Uncontrolled & Controlled Diabetics-Its Role as an Indicator of Vascular Complication. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(8):EC22.
96. Akkerman JWN, Gorter G, Sixma JJ. Regulation of glycolytic flux in human platelets relation between energy production by glyco (geno) lysis and energy consumption. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 1978;541(2):241-50.
97. Ünübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets*. 2012;23(6):475-80.
98. Ates H, Ates I, Kundi H, Yilmaz FM. Diagnostic validity of hematologic parameters in evaluation of massive pulmonary embolism. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016.

99. Bayrakci N, Ozkayar N, Akyel F, Ates I, Akyel S, Dede F. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammation marker in non-dipper hypertensive patients. *Hippokratia*. 2015;19(2):114-8.
100. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
101. Zhang HB, Chen J, Lan QF, Ma XJ, Zhang SY. Diagnostic values of red cell distribution width, platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte count ratio for sepsis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(4):2215-9.
102. 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.

