



T.C.

ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE
HİPERPARATİROİDİNİN İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Volkan KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ

ERZİNCAN-2022

ONAY

“D Vitamini Eksikliği ve Hiperparatiroidinin İnflamasyon Belirteçleri ile İlişkisi” isimli çalışmanın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kürsü Kurulu’nun “30.01.2019” tarih “01” sayılı oturumunun “05” sayılı kararı ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun “28.01.2021” tarih “03” sayılı oturumunun “03/10” sayılı kararı ile Prof. Dr. Emin Murat AKBAŞ denetiminde, Arş. Gör. Dr. Volkan KILINÇ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

1.	ÖZET	iv
2.	ABSTRACT	v
3.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
4.	GENEL BİLGİLER	3
a.	VİTAMİN D EKSİKLİĞİ	3
b.	VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE İNFLAMASYON	10
c.	SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM	13
d.	HİPERPARATİROİDİZM ve İNFLAMASYON	15
e.	HEMATOLOJİK İNFLAMASYON MARKERLARI ve CRP	17
5.	MATERYAL METOD	21
a.	Çalışma tasarımı, veri toplama ve prosedürler	21
b.	İstatistiksel analiz	22
6.	BULGULAR	23
7.	TARTIŞMA	31
8.	SONUÇ	45
9.	KAYNAKLAR	46

TABLÖLAR

Tablo 4-1. Vitamin D İçeren Besinler.....	5
Tablo 6-1. Hastaların demografik özellikleri ve başlıca parametreleri.....	23
Tablo 6-2. Vitamin D normal değeri 20 ng/dL'ye göre gruplandırılan hasta verilerin karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular	24
Tablo 6-3. PTH normal üst değeri 88 Pg/mL'ye göre evrelendirilen hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.	25
Tablo 6-4. CRP laboratuvar normal üst sınırına göre evrelendirildiğinde hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.....	26
Tablo 6-5. PLR median değerine göre gruplandırılan hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular	27
Tablo 6-6. NLR median değerine göre gruplandırılan hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.	28
Tablo 6-7. Vitamin D eşik değeri ≥ 20 ng/ml olan hastaların PTH median değerine göre gruplandırılması ile elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.	29
Tablo 6-8. Vitamin D düzeylerine göre gruplandırılan hastaların verileriyle elde edilen bulgular	30

1. ÖZET

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE HİPEPARATİROİDİNİN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ İLE İLİŞKİSİ

Vitamin D'nin ana görevi parathormonla (PTH) beraber kalsiyum-fosfor homeostazını sağlamaktır. Ayrıca; hücrel proliferasyonun inhibisyonu, terminal farklılaşmanın uyarılması, angiogenezisin inhibisyonu, insulin üretiminin uyarılması, apoptozisin uyarılması, renin üretiminin baskılanması, makrofaj kateksininin üretiminin uyarılması gibi görevleri de vardır.

PTH, paratiroid bezinden salgılanan ve hedef organın PTH reseptörüne bağlanarak kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını kontrol eden bir hormondur. Osteoblastlar ve karaciğer hücrelerinde interlekin-6 (IL-6) üretimini uyarır. IL-6, karaciğerde akut faz protein sentezini düzenler.

Vitamin D ve PTH'nin immun sistemde rolleri nedeniyle mikroişlamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamız, vitamin D eksikliği ile PTH düzeylerinin inflamatuvar belirteçlerin ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır.

Çalışmamızda 864 kadın hastanın laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenmiş, vitamin D ve PTH'nin inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi irdelenmiştir.

Eşik değeri olarak 20 ng/mL alındığında D vitamini ile inflamatuvar belirteçler arasında (CRP, NLR) ilişki tespit edilmiştir. Bu ilişki, eşik değeri artması ile zayıflamış ve sadece NLR ile tespit edilebilmiştir. Bu bilgi, D vitamini inflamasyon ilişkisinin D vitamini azaldıkça güçlendiğini, replasman için 20 ng/mL eşiğinin inflamasyon açısından daha anlamlı olabileceğini gösterebilir. Çalışmamızda PTH düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında değerlendirme metoduna göre zayıf, çelişkili ilişki tespit edilmiş olup geniş ölçekli çalışma ve analize ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, Paratiroid hormon, İnflamasyon, C-reaktif protein

2. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D DEFICIENCY AND HYPEPARATHYROIDISM WITH MARKERS OF INFLAMMATION

The main task of vitamin D is to provide calcium-phosphorus homeostasis together with parathormone (PTH). It also has functions such as inhibition of cellular proliferation, stimulation of terminal differentiation, inhibition of angiogenesis, stimulation of insulin production, stimulation of apoptosis, suppression of renin production, stimulation of macrophage cathelicidin production.

PTH is a hormone secreted from the parathyroid gland and controls calcium and phosphorus concentrations by binding to the PTH receptor of the target organ. It stimulates the production of interleukin-6 (IL-6) in osteoblasts and liver cells. IL-6 regulates acute phase protein synthesis in the liver. Vitamin D and PTH are considered to be associated with microinflammation due to their roles in the immune system. Our study aimed to determine the relationship between vitamin D deficiency and PTH levels and hematological inflammatory markers. In our study, the laboratory data of a total of 864 female patients were analyzed retrospectively, and the relationship between vitamin D, PTH and inflammatory markers and various parameters was examined.

When 20 ng/mL was taken as the threshold value, relationship was determined between vitamin D and inflammatory markers (CRP, NLR). This relationship weakened with the increase of the threshold value and could only be detected with NLR. This information may indicate that the relationship between vitamin D and inflammation becomes stronger as vitamin D decreases, and the 20 ng/mL threshold for replacement may be more significant in terms of inflammation. In our study, a weak and contradictory relationship was found between PTH level and inflammatory markers according to the evaluation method so large-scale studies and analysis are needed.

Keywords: Vitamin D, Parathyroid hormone, Inflammation, C-reactive protein

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği, dünya çapında bir milyardan fazla insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur(1). Gebe, beyaz olmayan (siyah, hispanik ve melanin pigmentasyonu artmış), obez ve doğrudan güneşe maruz kalmayan insanlar özellikle yüksek risk altındadır(1). Dünya çapında insanlarda vitamin D eksikliği ve yetersizliği sırasıyla yaklaşık %30 ve %60 civarında olduğu tahmin edilmektedir(2). Vitamin D eksikliği klasik kas-iskelet sistemi patolojilerine ek olarak preeklampsi, çocukluk çağı diş çürükleri, periodontitis, otoimmün bozukluklar, bulaşıcı hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, tip 2 diyabet ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda akut ve kronik hastalık ile ilişkilidir(1).

Vitamin D, prostaglandin ve siklooksijenaz yollarının inhibisyonu, anti-inflamatuar sitokinlerin upregülasyonu, sitokin kaynaklı adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azalması, matris metaloproteinaz 9'un azaltılması ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin downregülasyonu gibi çeşitli yollarla inflamasyonu baskılar(3).

Paratiroid hormon (PTH) paratiroid bezlerinden salınan ana sekretuar ürün olup, seviyeleri vitamin D seviyeleriyle ters orantılıdır(1, 4). PTH'nın ana görevi ekstrasellüler kalsiyum (Ca) ve fosfat (P) homeostazını düzenlemesidir(4). Ekstrasellüler iyonize kalsiyum, PTH üretiminin ana düzenleyicisidir. Kalsiyum, Ca duyarlı reseptöre (CaSR) bağlanarak PTH sekresyonunu inhibe eder(4). Azalmış Ca konsantrasyonunun paratiroid hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. 1.25(OH)₂D, PTH gen transkripsiyonunu inhibe eder ve ayrıca kısmen paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder(4).

CBC (complete blood count=tam kan sayımı) ülkemiz ve dünyada birçok sağlık merkezinde bakılabilen içerdiği trombosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin gibi parametreler sayesinde çok değerli ve bu önemine kıyasla maliyet etkin bir tetkiktir.

Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) basitçe hemogramda hücresel hesaplamalarla ortaya konabilen, ucuz ve etkin, son dekadlarda birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş inflamasyon belirteçleridir.

C-reaktif protein (CRP), çeşitli inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak karaciğer tarafından salgılanır. CRP seviyeleri travma, inflamasyon ve enfeksiyona yanıt olarak çok hızlı bir şekilde yükselir ve durumun düzelmesiyle aynı hızla azalır. Bu nedenle, CRP ölçümü, çeşitli inflamatuvar durumları izlemek için yaygın kullanılmaktadır(5).

İlişki bulmayan çalışmalar olsa da (6-11) CRP ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin vitamin D düzeyleriyle ters ilişkili olduğu, vitamin D replasmanı ile da inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinin düştüğünü saptayan çalışmalar mevcuttur(12-16).

Vitamin D inflamasyon ilişkisinin aksine hiperparatiroidizm ve inflamasyon ilişkisi ile ilgili literatürde yeterli rapor ve çalışma yoktur. Bu çalışmada amacımız CRP'ye ek olarak son dekatta yaygın olarak kullanılan platelet/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı gibi inflamasyon markerlarının vitamin D ile ilişkisine ek olarak PTH seviyeleriyle de ilişkisini araştırmaktır.

4. GENEL BİLGİLER

a. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ

Vitamin D, 750 milyon yıldan uzun süredir en basit yaşam biçimleri tarafından dahi üretilen hormonlardan biridir. Doğumdan ölüme kadar sağlıklı iskelet sisteminin gelişme, büyüme ve korunmasında çok önemli rolleri vardır. Ana görevi parathormonla beraber kalsiyum-fosfor homeostazını sağlamaktır(17). İnsan, ihtiyacı olan vitamin D üretimi için güneş ışığına bağımlıdır. Güneş ışığına maruz kalındığında 290-315 nm dalga boyundaki solar radyasyon cilde nüfuz eder(17). Epidermis-dermisteki 7-dehidrokolesterolün ultraviyole B radyasyonunu ile previtamin D₃'e çevrilmesine neden olur(18). Previtamin D₃'ün üretimi ciltte kontrol altındadır. Uzun süreli solar ultraviyole B (UVB) radyasyonuna maruziyet kalsiyum metabolizma üzerine etkisi olmayan inaktif fotometabolitlerin (takisterol, lumisterol) üretimini sağlar; böylece güneşe bağlı üretim nedeniyle oluşabilecek vitamin D toksikasyonu önlenmiş olur(19). Ozon tabakası vitamin D₃ üreten UVB radyasyonu etkili şekilde emer, bu yüzden çok az UVB fotonları sabah erken saatlerde, öğleden sonraları, akşam saatlerinde dünyaya ulaşır(19). Yaşlanma da vitamin D üretimini etkiler ve 70 yaşındaki kişi 20 yaşındaki kişinin vitamin D üretme kapasitesinin yaklaşık %25'ine sahiptir. Camdan güneş ışığına maruz kalındığında vitamin D üretilemez, çünkü cam tüm UVB'yi emer(18).

Vitamin D₃ oluşturulduğunda keratinosit plazma membranından dışarı atılır ve vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile dermal kapiller yatağa girer(18, 20). Oral alınan vitamin D ise şilomikronların yapısına katılır, lenfatik sisteme katılır, daha sonra venöz sisteme katılıp DBP'ye bağlanır karaciğere ve lipoproteinlerle birlikte karaciğere

taşınır. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ karaciğerde vitamin D-25-hidroksilaz (CYP2R1) ile 25-hidroksile edilerek insanda vitamin D durumunu yansıtan, dolaşımda olan major metabolit olan 25(OH)D (vitamin D) üretilir(20-22).

Endojen sentezlenen vitamin D₃ ise plazmada çok büyük oranda DBP ile taşınır, depo vitamin D₃'e göre daha yavaş hepatik salınımına uğrar ve plazmada daha stabil vitamin D artışı sağlar. Bunun aksine oral alınan vitamin D ise şilomikron ve lipoproteinlerle reseptörler aracılığıyla düzenlenen daha hızlı olan hepatik salınımına uğrar ve plazma vitamin D düzeylerinde hızlı fakat daha az stabil artış sağlar(23).

DBP'ye bağlı vitamin D böbreklerde ultrafiltrasyona uğrar ve proksimal tübüldeki megalin-cubilin reseptörleri sayesinde geri emilir(24). Vitamin D böbreklerde 25(OH)D-1 α -hidroksilazla (CYP27B1) bir daha hidroksile edilerek sekosteroid hormon 1.25-dihidroksivitamin D (1.25[OH]₂D) oluşturulur(20, 24).

Renal 1 α -Hidroksilasyon sıkı kontrol mekanizmalarına sahiptir. Paratiroid hormon (PTH), hipokalsemi ve hipofosfotemi tarafından artırılırken; hiperfosfatemi, fibroblast büyüme faktör-23 (FGF-23) ve 1.25(OH)₂D tarafından ise inhibe edilir(20, 25). 1.25(OH)₂D kendi yıkımını hızlı şekilde 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaz (CYP24A1) enzimini indükleyerek artırır(26).

Çok az sayıda yiyecek doğal olarak vitamin D₃ içerir. Somon, orkinos, ringa gibi balıklardan elde edilen yağlar ve marina, tuna, köpek balığı, karaciğer yağları bu yiyeceklerdendir. Ayrıca kurutulmuş mantarlar çeşitli miktarlarda vitamin D₂ içerir. Vitamin D içeren besinler tablo 4-1'de verilmiştir(20).

Porsiyon başı 100 IU çocuklarda rikets oluşumunu engellerken, çocuk ve yetişkinlerde vitamin D eksikliğini önlemez. Alınan her 100 IU vitamin D kanda dolaşan major vitamin D formu olan 25(OH)D'ını 1 ng/mL artırır(27).

Tablo 4-1. Vitamin D İçeren Besinler

Somon	
Taze, doğal(3.5oz=99.2gr)	600–1000 IU vitamin D ₃
Konserve (3.5 oz)	300–600 IU vitamin D ₃
Sardalya, konserve (3.5 oz)	300 IU vitamin D ₃
Orkinos, konserve (3.5 oz)	250 IU vitamin D ₃
Tuna, konserve (3.6 oz)	230 IU vitamin D ₃
Morina karaciğer yağı (1 çay kaşığı)	400–1000 IU vitamin D ₃
Sitaki mantarı	
Taze (3.5 oz)	100 IU vitamin D ₂
Kurutulmuş (3.5 oz)	1600 IU vitamin D ₂
Yumurta sarısı(adet)	20 IU vitamin D ₃ / D ₂

Kandaki 25(OH)D'nin ölçülmesi vitamin D durumunun belirlenmesindeki en uygun yöntemdir. 1.25(OH)₂D (kalsitriol) ise biyolojik aktif formdur fakat vitamin D düzeyi hakkında bilgi vermez çünkü vitamin D eksikliği olanlarda normal hatta bazen yüksek olabilir(20, 28).

İnstitute of Medicine (IOM)'nın yayınladığı kılavuzlarda belirttiği vitamin D yeterliliği için uygun serum düzeyi 20ng/mL'dir (nmol/L çevirmek için ise 2.496 çarpılmalıdır)(29). İnstitute of Medicine kılavuzları genel popülasyonun %97.5'sinde vitamin D eksikliğini önleyen düzeyi esas almaktadır. Ayrıca IOM raporlarında kemik sağlığı (kalsiyum emilimi, kemik mineral yoğunluğu, osteomalazi/rikets) odaklanarak serum vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'den fazla olmasının yararı hakkında kanıt elde edemediğini ifade etmektedir. Ancak Amerikan Endokrin Derneği vitamin D'nin kemik ve kemik dışı etkilerini göz önüne alarak; vitamin D eksikliğinin neden olduğu diğer risklerden korunmak amacıyla vitamin D düzeylerinin 30 ng/mL seviyelerinde

olmasını önermektedir(30). Vitamin D >30ng/mL düzeyinin sürdürülmesi için günlük alınması gereken vitamin D miktarının en az 1,000–2,000 IU olduğu bildirilmiştir(20).

Tüm vücudun 1 MED (minimal eritem dozu)-maruziyetten 24 saat sonra cildin pembe renklenmesi, eriteme neden olan minimal doz- güneş ışığına maruz kalması ise; oral alınan 10.000-25.000 IU vitamin D₂'ye benzer vitamin D düzeylerine ulaştırır(31).

Amerikan Endokrin Derneği, vitamin D eksikliğini 25(OH)D < 20 ng/mL; yetersizliğini 21–29 ng/mL ve yeterliliğini ≥30 ng/mL olarak tanımlanmaktadır(32). Toksikite düzeyi ise ≥150ng/mL olarak tanımlanmaktadır(20). Vitamin D düzeylerinin 40 ila 60 ng/mL arasında idame edilmesinin ideal olduğu, 100 ng/mL'ye kadar güvenli olduğu belirtilmiştir(33).

Kalsitriol biyolojik işlevini nükleusa yüksek affiniteli vitamin D reseptörünün (VDR) gen transkripsiyonunu düzenlemesiyle gerçekleştirir. Nükleer VDR'ye bağlanan kalsitriol heterodimer kompleksi oluşturarak; DNA'da vitamin D yanıt bölgesi olan özel nükleotid sekanslarına bağlanır. Bu bağlanma sonucunda çeşitli transkripsiyon faktörleri bu komplekse tutunur, gen aktivitesinde down veya upregülasyona neden olur(22, 34). Kalsitriol yaklaşık 2000 geni direkt veya indirekt regule eder(35). Bu genlerin hücresel proliferasyon inhibisyonu, terminal farklılaşmanın uyarılması, angiogenezin inhibisyonu, insulin üretiminin uyarılması, apoptozisin uyarılması, renin üretiminin baskılanması, makrofaj katalisidinin üretiminin uyarılması dahil birçok biyolojik görevde rol aldığı kanıtlanmıştır(35).

Kalsitriol ince bağırsaklardaki VDR ile etkileşime girerek intestinal kalsiyum emiliminin etkinliğini yaklaşık %10-15'ten %30-40'a, fosfor emiliminin ise yaklaşık

%60'dan %80'e artırır(20). Ayrıca osteoblastlardaki VDR ile etkileşerek reseptör aktivatörü nükleer faktör κ B ligandı uyarak immatur osteoklastların kemik reabsorbsiyonunda rolü olan matur osteoklastlara dönüşümünü uyarır(20, 36). Matur osteoklastlar kemikten kalsiyum ve fosforu uzaklaştırarak kanda düzeylerinin korunmasını sağlar(20, 22). Sekonder hiperparatiroidizmi de içeren vitamin D yetersizliğinin kemik üzerine artmış kemik döngüsü ve kemik kaybı, artmış düşük travmalı kırık riskinde artış gibi etkileri vardır(37).

Kronik üremi azalmış renal 1α hidroksilaz aktivitesi ve böbrekten azalmış fosfat atılımına bağlı; azalmış plazma kalsitriol seviyeleri ile karakterizedir. Sonuç olarak düşük plazma kalsiyum seviyeleri, düşük plazma kalsitriol seviyeleri ve yüksek plazma fosfat seviyelerine bağlı olarak paratiroid hormon üretim ve sekresyonunda artış-sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir(38).

Vitamin D ayrıca PTH düzeylerini regule ederek indirekt yolla plazma kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenler. Paratiroid bezlerde CYP27B1 aktivitesi vardır. Substrat olarak 25(OH)D kullanılıp lokal $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimi PTH sentezini inhibe edebilir(39). Vitamin D direkt yolla VDR'yi aktive ederek direkt olarak PTH sentezini baskılayabilir(40). Vitamin D eksikliği düşük serum iyonize kalsiyum seviyeleri ile karakterize olup; PTH düzeylerini artıran bir uyarandır. Aksine yüksek vitamin D düzeyiyle birlikte yüksek kalsiyum seviyeleri PTH sekresyonunu baskılar. PTH tübüler kalsiyum geri emilimini artırırken, renal fosfor geri emilimini azaltır(41). PTH ve $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ birlikte osteoblastların osteoklastları uyarmasını sağlayarak kemik deposundan kana kalsiyum salımını uyarır(20, 42). Vitamin D'nin yeterli olması uygun kalsiyum-fosfor bileşiğine ($\text{Ca}^{2+} \times \text{HPO}_4^{2-}$) yol açarak etkili kemik mineralizasyonuna sebep olur(41). Yetişkinlerde düşük vitamin D düzeyleri, düşük

($\text{Ca}^{2+} \times \text{HPO}_4^{2-}$)'e neden olur ve süreç osteomalazi ile sonuçlanır. Osteomalazide kollajen matriksin mineralizasyonunda yapısal destekte azalmaya neden olan bozukluk vardır ve artmış kırık riski ile ilişkilidir (18, 42). Vitamin D seviyesindeki azalma; sekonder hiperparatiroidizme neden olur(43). Bu durum osteopeni ve osteoporozun hızlanmasına ve şiddetlenmesine neden olur(42).

Vitamin D eksikliği; yaygın kas ağrısı, proksimal kas gruplarında daha belirgin kas güçsüzlüğüne ve performans kaybına neden olur. Bu duruma tip 2 kas fiberlerindeki atrofi sebep olur(20, 44). Vitamin D eksikliğin belirlen klinik özelliklerinden biri olan miyopati; proksimal kas güçsüzlüğü, yaygın kas ağrısı, paytakvari yürüyüşü içerir(31). Ciddi vitamin D eksikliğinde proksimal kas güçsüzlüğüne hipofosfatemi sonucu gelişen sekonder hiperparatiroidizm de ayrıca sebep olabilir(45).

Vitamin D düzeyleri ile alt ekstremiteler fonksiyonu, proksimal kas güçsüzlüğü ve fiziksel performans arasında pozitif ilişki mevcuttur. Kas gücü, postür ve dinamik denge vitamin D desteği ile artar(46).

Yüksek vitamin D seviyeleriyle birçok kanser insidansının azaldığı görülmüştür. Kolon, meme, prostatındaki hücrelerdeki D vitamini kalsitriole lokal olarak çevrilmesi; hücre proliferasyonunu kontrol eden P21 ve P27'yi de içeren genlerin ekspresyonunu artırarak, hücreler olgunlaşmasını, apoptozisi uyatarak, angiogenezi inhibe ederek kanserden korunmayı sağlayabilir(22, 47).

Litokolik asidin intestinal hücrelerin DNA'sına zarar verdiği ve kolonda kanser gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Vitamin D düzeylerinin

iyileştirilmesinin kolon kanserine karşı koruyucu etkisinin kalsitriol tarafından detoksifikasyonu sağlayan enzimin üretimini uyarması olduğu düşünülmektedir(48).

Kalsitriol antikanserojenik etkilerini antiapoptotik gen olan Bcl-2'nin down-regulasyonunu da içeren çeşitli proapoptotik mekanizmaları artırarak ve proapoptotik Bax genini up-regule ederek ortaya çıkardığı düşünülmektedir(49).

Kalsitriol kısmen c-myc konogen ekspresyonunu azaltarak farklılaşmayı indükler. Prostaglandin metabolizma, sinyalizasyonunu düzenleyerek prostaglandin aracılı karsinogenezis gelişimini azaltır(50).

Kalsitriolün diğer etkileri arasında; kanser hücrelerinin ölüm sürecini tetikleyen otofajinin indüklenmesi, tümör büyümesinin engellenmesi, antioksidan savunma mekanizmalarını ve DNA tamir sisteminin enzimlerini uyarmak vardır(51).

Kalsitriol aynı zamanda androjen ve östrojen reseptör sinyalizasyonunu düzenleyerek prostat, meme kanseri gibi seks hormonlarına bağımlı olan tümörlerin büyümesini inhibe eder. Ayrıca aromataz ekspresyonunu azalttığı böylelikle meme kanseri gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir(50).

Vitamin D reseptörleri (VDR) endotelde, vasküler düz kas hücrelerinde, kardiyomiyositlerde de bulunur. Makrofajlardaki kolesterol uptake inhibe ederek, köpük hücre formasyonu oluşumunu engelleyerek, vasküler düz kas hücre çoğalmasını azaltarak, endotel hücrelerindeki adhezyon moleküllerini azaltarak ve lenfositlerden sitokin salınımı engelleyerek ateroskleroza karşı korunma sağlayabilir(52).

Pankreatik beta hücrelerde de VDR eksprese edilmektedir ve kalsitriol insülin sekresyonunu uyarmaktadır. Vitamin D düzeylerinin iyileştirilmesi aynı zamanda insülin duyarlılığındaki düzelmeyi sağlar. Bunu tip 2 DM'de de rol oynadığı

düşünülen inflamasyonu düzenleyerek, insülin reseptörlerinde up-regulasyona neden olarak yapabilir(53).

b. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE İNFLAMASYON

İnflamasyon, vücudun patojenler, kimyasallar gibi zararlı uyaranlar veya fiziksel yaralanmalar tarafından dokularına ve hücrelerine verilen hasara verdiği ani yanıttır(54). Akut inflamasyon, genellikle iyileşme ile sonuçlanan kısa süreli bir yanıttır. Lökositler hasarlı bölgeye sızarak uyarıyı ortadan kaldırır ve dokuyu onarır(54). Buna karşılık kronik inflamasyon, aktif inflamasyon, doku yıkımı ve doku onarımı süreçlerini içeren uzun süreli, düzensiz ve uyumsuz bir yanıttır. Kronik inflamasyon alerji, ateroskleroz, kanser, artrit ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere birçok kronik hastalık ile ilişkilidir(54).

D vitamini ve inflamasyon arasındaki ilişki tartışmalıdır. İnflamasyonun 25(OH)D konsantrasyonunu azalttığını savunanlar(55-57) olmakla beraber artan D vitamini düzeyinin inflamasyonu azalttığını varsayanlar(58-60) da bulunmaktadır. İnflamasyonun 25(OH)D konsantrasyonunu düşürdüğünü düşünenler, inflamasyonun oksidatif stres yoluyla 25(OH)D'yi düşürerek 25(OH)D'nin oksidatif katabolizması ile sonuçlandığını; oksidatif ortamın, D vitaminini metabolize eden enzimleri düzenleyerek, karaciğerin 25(OH)D biyosentezini bozduğunu ve sonuçta 25(OH)D konsantrasyonunu düşürdüğünü varsaymaktadırlar(61).

Kronik enfeksiyonun düşük vitamin D seviyelerine bakteriyel patogenezinde neden olabileceğini öne süren hipotez vardır. Bakteriyel patogenez; hücre içi, hücre duvarı olmayan bakterilerin makrofaj başta olmak üzere çekirdekli hücreli invaze ettiğini, kalsitriol yıkımını önlediğini ve vitamin D'nin anormal endokrin işlevine

neden olduğunu ve vitamin D seviyelerinin düştüğünü öne sürer(62). Ortaya çıkan yüksek miktarda kalsitriol kronik sistemik inflamasyona neden olur ve bunlara eşlik eden semptomlar ortaya çıkar(62). Birçok bakteriyel patojen, makrofajlar içinde çoğabilen antibiyotiğe dirençli persistant hücreler oluşturur(62). Bu formda subklinik enfeksiyona neden olarak kronik hastalıklara neden olabilirler(62). Hücre içi bakteriler sitokin üretimini düzenleyerek ve monosit-makrofajlardaki sitokin aktivasyonunu ve VDR gen transkripsiyonunu belirgin inhibe edebilirler(62). VDR'nin bakteri ligandları tarafından downregüle edilmesi reseptörün kalsitriolü normal aralıkta tutmasını sağlayan gerekli enzimleri eksprese etmesini engelleyerek kalsitriol seviyelerinin artmasına yol açabilir(63). Kalsitriol üretiminde fazlalık 25(OH)D'nin tükenmesine ve düşük seviyelerine neden olabilir(64). Yükselmiş kalsitriol VDR etkinliğini daha da azaltır, makrofaj fonksiyonunu baskılar ve nükleer faktör kappa-B yolağını bloke ederek bağışıklık sistemi fonksiyonlarını inhibe eder(65). Bu durum doğal bağışıklık fonksiyonunu azaltarak, hücre içi bakterilerin çekirdekli hücrelerin sitoplazmalarında kalmasına izin verir ve bu durum ayrıca kronik hastalıkları olanlarda yaygın olan bakteriyel olmayan koenfeksiyonlara karşı yatkınlığı açıklayabilir. Hücre içi enfeksiyona karşı uygun bağışıklık yanıtı oluşturma yeteneği büyük ölçüde VDR'ye bağlıdır(66).

D vitamininin inflamasyonu azalttığını belirtten görüşte ise; yapılan çalışmalarda kalsitriolün güçlü anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir(67-69). Makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler), T ve B hücrelerinden vitamin D üretmek için eksprese edilen 1 α -hidroksilazla enzimi, interferon-y (IFN-y) dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından indüklenebilir ve DC olgunlaşması sırasında downregule edebilir(70).

Lenfositler ve antijen sunan hücreler arasındaki etkileşimleri düzenleyerek doğal bağışıklık yanıtını geliştirilmesini, adaptif bağışıklık yanıtının inhibisyonunu sağlar(70). Kalsitriol, T lenfositlerin işlevleri üzerinde doğrudan düzenleyici etkilere neden olur(70). Bunu Th₁ proliferasyonunu inhibe ederek, IFN γ ve interlökin 2 (IL-2) üreterek, makrofaj aktivasyonunu sağlayarak, doğal CD4'ler üzerinde doğrudan etki ederek, Th₂ sayısını artırarak veya T hücre farklılaşmasını IL-4, IL-5 ve IL-10'un üretimini kolaylaştıran Th₂ fenotipi lehine yönelten DC'ler/APC'ler üzerinde etki ederek, IL10 üreten CD4+/CD25+ T-regulator hücrelerin (T_{reg}'ler) miktarının artırarak yapar(70). Bu sayede Th₁ gelişimini bloke eder ve T-efektörler tarafından IL-17'nin salgılanmasını inhibe eder(70).

Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IFN γ , IL-2, IL-12, IL-17 ve IL-21 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde azalma sağlarken; IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır(61).

Kalsitriolün B hücre yanıtı üzerinde güçlü ve doğrudan etkileri vardır. Apoptozun indüklenmesine, B hücre proliferasyonunun inhibisyonuna, B hafıza hücrelerinin oluşumuna, plazma hücre farklılaşmasına ve immünoglobulin üretimine neden olur(71). Ayrıca vitamin D makrofajlarda monosit farklılaşmasını düzenler, inflamatuvar sitokin ve kemokin salmalarını engeller ve MHC-II molekülünün hücre yüzeyinde ekspresyonunu azaltarak bunların lenfositlere antijen sunma kapasitelerini azaltır(72).

c. SEKONDER HİPERPARATİROIDİZM

Parathormon, paratiroid bezinden salgılanan ve hedef organın PTH reseptörüne bağlanan ve Ca ve P konsantrasyonlarını kontrol etmek için hücre içi sinyalleşmeyi aktive eden 84 amino asitlik bir hormondur(73).

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), PTH sekresyonunun artışı ve paratiroid hücre proliferasyonu (hiperplazi) ile karakterizedir. Kalsitriol (aktif vitamin D), kalsiyum ve fosforun metabolizma bozuklukları SHPT'nin patogenezinde rol oynar(74). Kalsiyum, kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) aracılığıyla paratiroid bezine etki eder ve kalsitriol VDR için bir ligandır; bu nedenle CaSR ve VDR anormallikleri SHPT'nin patogenezi ile ilişkilidir. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) de patogeneizde yer alır(74).

Sekonder hiperparatiroidizme düşük kalsitriol, düşük kalsiyum, yüksek fosfor düzeylerinin yanı sıra yüksek FGF23'ün PTH yüksekliği ile etkileşimi neden olur(75). Hücre dışı Ca düzeyi, PTH sekresyonunu düzenleyen ana faktördür(75). Ayar noktasında Ca, paratiroid hücrelerinin PTH'ın salgılama kapasitesini %50 oranında inhibe eder(75). SHPT'de ayar noktası sağa kayar; yani paratiroid bezinin hücre dışı kalsiyuma duyarlılığı değişir(75).

SHPT'li hastalarda paratiroid dokusunda CaSR ekspresyonu azalır, paratiroid bezinde PTH salgılama ve hücresel proliferasyon kapasitesi artar ve CaSR'nin anormallığı SHPT'nin ilerlemesiyle ilişkilidir(76). CaSR geninin promotör bölgesinde D vitamini yanıt bölgesi bulunur ve bu nedenle D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, CaSR ekspresyonunu transkripsiyonel düzeyde düzenler(77). Yüksek P diyetinin neden olduğu SHPT'nin progresyonuyla da paratiroid CaSR ekspresyonu

azalır(78). Kalsimimetikler, paratiroid oksifilik hücreleri artırarak ve farmakolojik yolla CaSR ekspresyonunu upregüle edebilir(79).

Böbrek yetmezliği sonucu kalsitriolün azalması, birden fazla mekanizma yoluyla SHPT'e neden olur. Kalsitriol, VDR ve retinoik asit ile kompleks oluşturur ve bu genin transkripsiyonunu doğrudan inhibe eden PTH genindeki D vitamini yanıt bölgesine bağlanır, kalsitriol VDR ligandı olarak indirgenir, PTH gen inhibitör sisteminin inhibisyonu ile sonuçlanır(80). SHPT'li hastaların paratiroid bezinde VDR ekspresyonu azalır ve kalsitriolün VDR'ye bağlanma kapasitesinde değişme meydana gelir(81). Bu durum ayrıca kalsitriolün PTH supresyonu için doğrudan etkisini de engelleyebilir. Ayrıca kalsitriol, CaSR ekspresyonundaki artış yoluyla PTH salgılanmasını dolaylı olarak inhibe eder. Ayrıca SHPT'de paratiroid VDR ekspresyonunun azalması paratiroid hücre proliferasyonu ile de ilişkilidir. Paratiroid bezindeki azalmış VDR, SHPT'li hastalarda hücre döngüsü inhibitörleri olan p21 ve p27'nin daha düşük ekspresyonuna neden olabilir(82).

Fosfor, paratiroid bezlerinden doğrudan PTH salgılanmasını uyarır ve yüksek fosfor konsantrasyonunun, Ca ve kalsitriol konsantrasyonlarından bağımsız olarak PTH salgılanmasını belirgin şekilde arttırdığını bulunmuştur(83). Yüksek fosfor alımı, kalsiyum ve kalsitriol seviyelerinde değişiklik olmaksızın paratiroid hücre proliferasyonunu indükler(84). Fosfor ayrıca parathormonun posttranskripsiyonel düzenlenmesinde rol oynar. AUF1, PTH geni için koruyucu bir faktör olduğundan, düşük P ortamında AUF1'in azalması, PTH gen stabilitesini bozar ve PTH proteininin transkripsiyon sonrası modifikasyonunu etkiler(85).

Klotho (proksimal tübülde fosfor geri emilimini suprese eder) ve fibroblast büyüme faktör reseptörü 1(FGFR1) kompleksi paratiroid bezinde FGF23 reseptörü olarak eksprese edilir; bu nedenle paratiroid bezi FGF23'ün hedef organıdır(86).

FGF23 Ca'da değişiklik olmaksızın kalsitriol ve P düzeylerini düşürür, paratiroid bezinde MAP (mitogen-activated protein) kinaz, ERK (ekstrasellüler sinyal regüle edici kinaz) 1/2'nin fosforilasyonunu sağlar, PTH salgılanmasını inhibe eder. FGF23 aynı zamanda PTH sentezini de inhibe eder(86).

SHPT'li hastalarda paratiroid bezinde FGFR ve Klotho ekspresyonu azalır ve ERK1/2'yi fosforile eden dual-spesifik fosfataz ekspresyonu paratiroid bezinde artar(87). Seçici Klotho eksikliği olan paratiroid bezinde, FGF23'ün PTH üzerindeki inhibitör etkisi, FGF23 reseptörü olarak Klotho'nun kaybına rağmen korunur(87).

d. HİPERPARATİROİDİZM ve İNFLAMASYON

Parathormon, osteoblastlar ve karaciğer hücreleri tarafından interlökin-6 (IL-6) üretimini uyarır(88, 89). IL-6, 184 amino asitten oluşan bir sitokindir ve fibroblastlar, monositler, makrofajlar, T hücreleri ve endotel hücreleri tarafından da sentezlenir. IL-6, immün sistemin regülasyonunda ve inflamasyonda önemli role sahiptir(90). IL-6 sentezi ve salgılanması; Toll-like reseptör (TLR)-4'ün lipopolisakkarit tarafından uyarılması veya hücrelerin IL-1 veya TNF- α tarafından uyarılmasıyla inflamatuvar koşullarda indüklenir(90).

Hedef hücrelerde IL-6, Interlökin-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanır. IL-6/IL-6R kompleksinin ikinci reseptör proteini olan glikoprotein(Gp) 130 ile birleşmesiyle sinyalizasyon başlatılır(91). Gp130 dimerizasyonu, yapısal olarak Gp130'un sitoplazmik kısmına bağlı olan tirozin kinaz JAK1'in aktivasyonuna yol açar(91).

Otofosforilasyondan sonra JAK1, Gp130'un sitoplazmik kısmı içindeki tirozinleri fosforile eder ve MAP kinaz ve PI3 kinaz yolu ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) 1 ve STAT3 yolu dahil olmak üzere birkaç hücre içi sinyal yolunun aktivasyonuna yol açar(91, 92). İnsanlarda en çok salınan akut faz proteinleri arasında CRP, haptoglobin ve fibrinojen bulunur(93, 94). Hepatik akut faz proteinlerinin ana uyarıcısı olan IL-6, TLR uyarısıyla nötrofiller, monositler ve makrofajlar tarafından salgılanır(93, 94). Aktive edilmiş miyeloid hücreler ayrıca inflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF- α 'yı salgılar, bu da endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi diğer hücrelerden IL-6'nın yoğun üretimine ve salgılanmasına yol açabilir(95).

Yüksek high sensitif CRP (yüksek duyarlılıklı, hs-CRP), düşük dereceli sistemik inflamasyonu yansıtır. Primer hiperparatiroidizm, özellikle yaşlılarda yaygın bir hastalıktır ve hastalıklardan kaynaklı artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve yaygın olarak hiperkalsemi ve yüksek PTH seviyeleri ile asemptomatik bir bozukluk tanımlanır. IL-6, CRP gibi akut faz proteinlerinin hepatic üretimini uyarak akut faz yanıtında önemli bir rol oynar(96).

IL-6 ve CRP'nin serum düzeylerini azaltmak için yaşlılarda D vitamini verilmesi önerilmiştir(97). Hiperparatiroidizmi olanlarda teorik olarak daha yüksek IL-6, CRP, TNF- α seviyeleri vardır. PTH düzeylerinin yüksekliğinin ile düşük dereceli inflamasyonla ilişkisini destekleyebilir. Primer hiperparatiroidizmi olan hastalardan alınan yağ dokusunda inflamatuvar genlerin upregülasyonu gösterilmiştir(98).

e. HEMATOLOJİK İNFLAMASYON MARKERLARI ve CRP

Trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı (NLR) basitçe hemogramda hücresel hesaplamalarla ortaya konabilen, ucuz ve etkin, son dekadlarda birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş inflamasyon belirteçleridir.

PLR akut inflamatuvar ve protrombotik durumlarda trombosit ve lenfosit sayılarındaki değişimleri ortaya koyar(99). PLR'nin inflamatuvar belirteç olarak değeri, değişimleri diğer tamamlayıcı hematolojik göstergelerle, özellikle hastalık aktivitesi, nötrofilik inflamasyonun varlığı, enfeksiyöz komplikasyonlar hakkında ek bilgi sağlayan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ile yorumlandığında artar ve 2 belirteç arasında pozitif ilişki vardır(99). PLR, sistemik inflamasyonu olan hastalarda klinik gidişatı trombosit veya lenfosit sayısından daha iyi tahmin eder(100).

Dolaşımda trombositler, vasküler hasar bölgelerinde lümende eritrositler, nötrofiller ve lenfositlerle etkileşime girebilir. Trombositlerin P-selektin aracılığıyla T-lenfositlerle etkileşimi, lenfosit proliferasyonunu azaltır ve interferon-alfa (IFN- α), TNF- α , IL17 gibi proinflamatuvar sitokinlerde azalmaya neden olur ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olur(101). Trombositler, trombosit bağı TLR'nin uyarılmasına; doz bağımlı yanıt vererek nötrofillerin ve monositlerin aktivitelerini modüle eder(102). Fibroblast uyarıcı lipopeptit-1 tarafından aktive edilen trombositler, IL-6 ve IL-10'u artırır ve TNF- α üretimini azaltır(102). Aktive trombositler, trombosit tipi lipoksijenazın ekspresyonu ve eikosanoid yolun aktivasyonu yoluyla nötrofillerle etkileşime girebilen mikropartiküller salgılar(102).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), sistemik inflamasyonun göstergesidir. NLR ölçümü kullanışlı ve uygun maliyetlidir, bu da onu klinik olarak önemli belirteç haline

getirebilir. NLR, inflamatuvar yolun aktivasyonu ile immün sistemin fonksiyonu arasındaki dengeyi yansıtabilir(103). Nötrofil sayısı, inflamatuvar hastalığın ilerlemesiyle artar; ancak kaşeksi gibi belirli durumlarda nötrofil sayısı artmaz ve hastalığın ilerlemesi değerlendirilirken yanlış negatif duruma neden olur. Lenfosit sayısı, hastanın bağışıklık durumunu yansıtır ve genellikle inflamatuvar hastalık ilerledikçe azalır; ancak bu azalma nispeten gecikebilir ve hastalığın ilerlemesini iyi yansıtmayabilir(104, 105). Son zamanlarda, çalışmalar NLR'nin hasta sağ kalımını tahmin etmede nötrofil sayısı veya tek başına lenfosit sayısından daha güvenilir olduğunu bildirmiştir(106, 107). NLR, özellikle inflamatuvar hastalıklarda hastalığın ilerlemesi ile artar ve bu artış hastalığın seyri ile ilişkilidir(108). İlaçlar, nötrofil ve lenfosit sayılarını etkileyen komorbiditeler de dahil olmak üzere çeşitli koşullar NLR değerlerini etkileyebilse de yüksek NLR; maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut solunum sıkıntısı sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognozun bağımsız bir belirleyicisidir. NLR bakteriyemiye öngörmek için bir potansiyel parametredir(103).

CRP, 1930'da Tillett ve Francis tarafından keşfedilmiştir(109). CRP ilk olarak akut inflamasyonlu hastaların serumunda pnömokok kapsülünün "c" polisakkarit antijeni ile reaksiyona giren bir madde olarak tanınmıştır(109). CRP hepatositler tarafından sentezlenir. Bu, toplam moleküler ağırlığı yaklaşık 118.00 dalton olan, kovalent olmayan şekilde bağlı beş özdeş alt birimden oluşan pentamerik beta-globulin yapısında bir proteindir. Enfeksiyon veya doku iltihabına yanıt olarak, CRP üretimi sitokinler, özellikle IL-6, IL-1 ve TNF tarafından uyarılır(110, 111). CRP hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. CRP dokuya girdikten sonra lesitin, lizolesitin ve sfingomyelin gibi fosfokolinlere ve ayrıca bakteri, parazit

ve mantarlarda bulunan polisakaritler ve peptopolisakkaritlere kalsiyum bağımlı bağlanır(112).

Yabancı patojenlerin ve hasarlı hücrelerin tanınmasında ve temizlenmesinde rol oynar. Klasik kompleman yolunu aktive edebilir ve ayrıca hücre kalıntılarının ve hasarlı veya apoptotik hücrelerin ve yabancı patojenlerin uzaklaştırılmasını hızlandırmak için Fc reseptörleri yoluyla fagositik hücreleri aktive eder(113). Bazı durumlarda kompleman sisteminin ve dolayısıyla inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile doku hasarını kötüleştirebilir(113).

Birçok akut faz proteini gibi, CRP de normal olarak serumda eser seviyelerde bulunur, ancak çeşitli enfeksiyöz veya inflamatuvar koşullara yanıt olarak hızlı ve dramatik bir şekilde artar(110, 112, 114). İnflamasyon veya doku hasarının çözülmesi üzerine, CRP seviyeleri 4-9 saat olarak civarı bir eliminasyon yarı ömrü ile hızla düşer(114-116). Bu hızlı post-inflamatuvar düşüş, CRP'yi hastalık aktivitesi takibi için belirteç olarak faydalı olmasını sağlar. Bu nedenle, CRP'nin romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve birçok kronik inflamatuvar durumlarda da alevlenmelerin izlenmesinde faydalı olduğu bulunmuştur(115).

Eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) aksine, CRP inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak daha hızlı yükselir ve daha erken zirve yapar. Ayrıca, uyaranların çözülmesi üzerine normal seviyelere daha hızlı dönerken, klinik iyileşmeye rağmen ESR birkaç hafta boyunca normale dönmeyebilir. CRP seviyeleri anemi, polisitemi, protein seviyeleri, kırmızı kan hücresi şekli, hastanın yaşı veya cinsiyetinden etkilenmez. Tüm bu faktörlerin ESR'yi etkilediği bulunmuştur ve CRP'nin akut

inflamasyon ve doku hasarını izlemek için daha iyi bir test olduğu sonucuna varılmasına yol açmıştır(116-118).

Belirgin şekilde yükselmiş CRP seviyeleri çoğunlukla enfeksiyöz etken ile ilişkilidir. Travma da ayrıca CRP’de yükselmelere neden olabilir. Daha ılımlı yükselmeleri, uyku bozukluklarından periodontal hastalığa kadar değışen daha geniş etiyoloji yelpazesi ile ilişkili olma eğilimindedir(113).



5. MATERİYAL METOD

Çalışmamıza 1368 hasta alındı. Çalışmamızın verileri retrospektif olarak merkezimiz Endokrinoloji ve Dahiliye polikliniklerine Haziran 2015 ile Haziran 2020 tarih arasında başvurmuş olan 18-65 yaş arası hastanın verileri alınarak yapıldı. Grubun homojen olması adına sadece kadın cinsiyet alındı.

a. Çalışma tasarımı, veri toplama ve prosedürler

Bu çalışma Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi veri tabanı kullanılarak retrospektif olarak yapıldı. Veri tabanı Haziran 2015'ten Haziran 2020'ye kadar tarandı.

Serum glukoz, kreatinin, albümin, kalsiyum, fosfor (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter AU2700, Olympus Corporation, Japonya); tiroid stimule edici hormon (Kemilüminesans çalışması, immünassay sistemi, Centaur XP, Siemens Healthcare, Almanya); tam kan sayımı (Lazer optik okuma, XN-2000, Sysmex Corporation, Japonya); C reaktif protein (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens Healthcare, Almanya); 25(OH)D sıvı kromatografi tandem kütle spektroskopisi (LC-MS, Agilent Technologies); PTH (Kemilüminesans çalışması, Centaur XP, ADVIA Centaur XPT immunoassay, Siemens, Almanya) hastanemiz merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

Yaşları 18'in altı ve 65'in üstünde olan hastalar, primer hiperparatiroidizmi olanlar, yüksek kreatinin düzeyleri (kreatinin>1,2 mg/dL) ve yüksek c reaktif protein değerleri akut enfeksiyon gibi istenmeyen faktörlerin etkilerini dışlamak için değerlendirilmeden çıkarıldı. Tekrarlanan uygulama tespit edilen hastalarda ilk testler

kaydedildi. Çalışmaya alınanların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Kriterleri karşılayan 864 hastanın verileri çalışmaya dahil edildi.

Nötrofil-lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranı, sırasıyla nötrofillerin lenfositlere ve trombositlerin lenfositlere oranı olarak hesaplandı.

Düzeltilmiş kalsiyum (C-kalsiyum) standart bir formülle hesaplandı: (C-kalsiyum = toplam kalsiyum + 0.8 x (4- albümin)).

D vitamini durumu, IOM kılavuzuna göre vitamin eksikliği (<20ng/ml) ve normal (≥ 20 ng/ml) olarak sınıflandırıldı.

b. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences, Windows 15.0 sürümü (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Her bir değişken için tanımlayıcı istatistikler belirlendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve göstermeyen sürekli değişkenler için medyan (çeyrekler arası aralık (IQR)) olarak sunuldu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar, normal dağılım gösterenlerde Student T testi ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren ikiden fazla grubun ortalamalarını karşılaştırmak için Anova testi ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman's rho (normal dağılmayan veriler için) kullanılarak araştırıldı. 0.05'ten küçük bir p değeri anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamıza alınan 864 hastanın demografik verileri ve bakılan başlıca parametreleri tablo- 6-1’de verilmiştir.

Tablo 6-1. Hastaların demografik özellikleri ve başlıca parametreleri

Yaş (yıl)	44.4±12.7
Kreatinin (mg/dL)	0.76±0.11
Düzeltilmiş Kalsiyum(mg/dL)	9.61±0.46
Albumin (g/L)	4.24±0.39
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.39±0.63
Nötrofil (*1000/mikroL)	3.99±1.12
Trombosit (*1000/mikroL)	287.9±60
Glikoz (mg/dL)	96(88-108)
Tiroid Stimule edici Hormon (mIU/L)	1.69(1.12-2.57)
Parathormon (pg/mL)	69.5(49.5-95.3)
C reaktif protein(mg/L)	3.02(3.02-4.97)
25(OH)D (ng/mL)	13.4(8.2-23.2)
PLR (trombosit/lenfosit oranı)	120.1(101.6-147.9)
NLR (nötrofil/lenfosit oranı)	1.68(1.32-2.05)
Fosfor (mg/dL)	3.54±0.56

Vitamin D için IOM’un yeterlilik sınırı alınarak D vitamini düzeyi <20 ng/mL olan hastalar Grup 1 ve ≥ 20 ng/mL olan hastalar Grup 2 olarak gruplandırıldığında; grupların verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-2’de verilmiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş (p=0.001), kreatinin (p=0.005), fosfor (p=0.032), PTH (p<0.001), nötrofil (p<0.001) ve NLR (p=0.007), CRP (p=0.042) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. NLR ve CRP, D vitamini eksikliği olan grupta anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (tablo 6-2).

İki grup arasında düzeltilmiş kalsiyum (p=0.347), albumin (p=0.999), lenfosit (p=0.827), trombosit (p=0.439), glikoz (p=0.404), TSH (p=0.748) ve trombosit/lenfosit oranı (p=0.676) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (tablo 6-2).

Tablo 6-2. Vitamin D normal değeri 20 ng/dL'ye göre gruplandırılan hasta verilerin karşılaştırılması sonucu elde edilen bulgular

Parametre	Grup-1 Vitamin D<20ng/mL n=596	Grup-2 Vitamin D≥ 20 ng/mL n=268	p değeri
Yaş (yıl)	43.5±12.8	46.6±12.3	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.76±0.10	0.78±0.11	0.005
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.59±0.47	9.63±0.44	0.347
Albumin (g/L)	4.24±0.40	4.24±0.38	0.999
Fosfor (mg/L)	3.5±0.55	3.6±0.58	0.032
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.38±0.62	2.39±0.65	0.827
Nötrofil (*1000/mikroL)	4.08±1.14	3.79±1.06	<0.001
Trombosit (*1000/mikroL)	289±60	285.5±59.8	0.439
Glikoz (mg/dL)	96(88-108)	97(89-108)	0.404
Tiroid Stimule edici Hormon (mIU/L)	1.68(1.14-2.61)	1.72(1.03-2.42)	0.748
Parathormon (pg/mL)	74.9(54.7-101.4)	55.7(41.3-79.9)	<0.001
C reaktif protein (mg/L)	3.03(3.02-5.28)	3.02(3.02-4.43)	0.042
25(OH)D (ng/mL)	10.3(7.1-14)	29.6(24.4-37.8)	-
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	120.2(102.1-147.7)	120.1(100.2-149.5)	0.676
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.71(1.36-2.08)	1.62(1.23-1.99)	0.007

Vitamin D için Amerikan Endokrin Derneğin'un yeterlilik sınırı alınarak D vitamini düzeyi <30 ng/mL olan hastalar Grup 1 ve ≥30 ng/mL olan hastalar Grup 2 olarak gruplandırıldığında; 2 grup arasında yaş (p=0.004), PTH (p=0.001), NLR (p=0.035), nötrofil (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. PLR ve CRP açısından iki grup arasında fark yoktu.

Hastalar, PTH için laboratuvarımız normal üst sınıra göre; PTH <88pg/mL (grup 1), PTH düzeyi PTH ≥88pg/mL (grup 2) olarak gruplandırıldığında grupların

verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-3'te verilmiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında; düzeltilmiş kalsiyum ($p=0.007$), 25(OH)D ($p<0.001$), fosfor ($p<0.001$) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (tablo 6-3). İki grup arasında; yaş ($p=0.093$), kreatinin ($p=0.244$), albumin ($p=0.132$), nötrofil ($p=0.368$), trombosit ($p=0.204$), glikoz ($p=0.601$), TSH ($p=0.114$), NLR ($p=0.237$), PLR ($p=0.555$), CRP ($p=0.608$) ve lenfosit ($p=0.908$) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (tablo 6-3).

Tablo 6-3.PTH normal üst değeri 88 Pg/mL'ye göre evrelendirilen hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.

Parametre	Grup-1 (PTH <88pg/mL), n=601	Grup-2 (PTH≥88pg/mL), n=263	p değeri
Yaş (yıl)	43.9±13	45.5±12	0.093
Kreatinin (mg/dL)	0.77±0.11	0.76±0.11	0.244
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.64±0.45	9.54±0.47	0.007
Albumin (g/L)	4.23±0.39	4.27±0.40	0.132
Fosfor (mg/dL)	3.61±0.56	3.39±0.53	<0.001
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.39±0.60	2.39±0.69	0.908
Nötrofil (*1000/mikroL)	4.01±1.11	3.93±1.15	0.368
Trombosit (*1000/mikroL)	286.1±59	291.9±62.1	0.204
Glikoz (mg/dL)	96(88-109)	97(89-107)	0.601
TSH (mIU/L)	1.65(1.08-2.51)	1.76(1.20-2.63)	0.114
Parathormon (pg/mL)	56.4(43.2-71.3)	113.3(97.9-131.8)	-
C reaktif protein (mg/L)	3.02(3.02-4.79)	3.02(3.02-5.56)	0,608
25(OH)D (ng/mL)	15.6(9.9-25.7)	10(6.5-17)	<0.001
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	119.8(101.6-147.3)	120.9(102.1-149.3)	0.555
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.71(1.34-2.05)	1.60(1.30-2.06)	0.237

Hastalar, CRP düzeyi normal (Grup 1) ve CRP düzeyi yüksek (Grup 2) olarak gruplandırıldığında; grupların verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-4'te verilmiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş ($p<0.001$), düzeltilmiş kalsiyum ($p=0.048$), nötrofil ($p<0.001$), glikoz ($p<0.001$), NLR ($p=0.002$) ve PTH ($p=0.012$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-6-4). İki grup

arasında; albumin (p=0.063), fosfor (p=0.875), kreatinin (p=0.056), lenfosit (p=0.064), TSH (p=0.359), 25(OH)D (p=0.855), PLR (p=0.376) ve trombosit (p=0.074) değerleri açısından da istatistiksel anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo-6-4).

Tablo 6-4.CRP laboratuvar normal üst sınırına göre evrelendirildiğinde hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.

Parametre	Grup-1 CRP normal, n=650	Grup-2 CRP yüksek, n=214	p değeri
Yaş (yıl)	42.6±12.6	50.1±11.4	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.76±0.10	0.78±0.12	0.056
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.63±0.45	9.55±0.48	0.048
Albumin (g/L)	4.26±0.40	4.20±0.38	0.063
Fosfor (mg/dL)	3.54±0.56	3.54±0.56	0.875
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.36±0.62	2.46±0.67	0.064
Nötrofil (*1000/mikroL)	3.87±1.08	4.35±1.16	<0.001
Trombosit (*1000/mikroL)	285.7±58.0	294.7±65.5	0.074
Glikoz (mg/dL)	95 (88-104)	106(93-129)	<0.001
TSH (mIU/L)	1.67 (1.13-2.47)	1.79 (1.09-2.87)	0.359
Parathormon (pg/mL)	67.8 (48.0-93.6)	75.2 (54.0-100.8)	0.012
C reaktif protein (mg/L)	3.02 (3.02-3.19)	8.65 (6.48-12.03)	-
25(OH)D (ng/mL)	13.4 (8.2-23.5)	13.5 (8.3-20.8)	0.855
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	121.2 (101.7-148.9)	116.5 (101.4-142.5)	0.376
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.65 (1.30-2.01)	1.77 (1.37-2.30)	0.002

PLR medyan değeri dikkate alınarak; grup 1 (PLR<120.2) ve grup 2 (PLR≥120.2) olarak gruplandırıldığında, grupların verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-5'te verilmiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş (p=0.002), glikoz (p=0.013), NLR (p<0.001), trombosit (p<0.001) ve lenfosit (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-6-5).

İki grup arasında; kreatinin (p=0.329), düzeltilmiş kalsiyum (p=0.662), fosfor (p=0.116), albumin (p=0.164), nötrofil (p=0.087), TSH (p=0.378), 25(OH)D (p=0.964), PTH (p=0.157), trombosit/lenfosit oranı (p=0.172), CRP (p=0.082)

değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo 6-5).

Tablo 6-5. PLR median değerine göre gruplandırılan hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular

Parametre	Grup-1 PLR <120.1), n=432	Grup-2 PLR ≥120.1), n=432	p değeri
Yaş (yıl)	45.8±12.9	43.1±12.3	0.002
Kreatinin (mg/dL)	0.77±0.11	0.76±0.17	0.329
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.61±0.44	9.60±0.48	0.662
Albumin (g/L)	4.26±0.38	4.22±0.40	0.164
Fosfor (mg/dL)	3.57±0.56	3.51±0.56	0.116
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.75±0.58	2.02±0.44	<0.001
Nötrofil (*1000/mikroL)	4.05±1.12	3.92±1.12	0.087
Trombosit (*1000/mikroL)	265.8±54.2	310±57.4	<0.001
Glikoz (mg/dL)	97(89-112)	96(88-106)	0.013
TSH (mIU/L)	1.68(1.12-2.40)	1.69(1.11-2.63)	0.378
Parathormon (pg/mL)	65.8(49.1-93.4)	72.1(50.4-96.4)	0.157
C reaktif protein (mg/L)	3.1(3.02-5.44)	3.02(3.02-4.61)	0.082
25(OH)D (ng/mL)	13.2(8.3-22.9)	13.6(8.1-23.7)	0.964
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	101.6(86.7-111.6)	147.9(131.9-172.5)	-
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.49(1.16-1.78)	1.86(1.55-2.36)	<0.001

NLR medyan değeri dikkate alınarak gruplandırma yapıldığında (grup 1 NLR<1.68 ve grup 2 NLR ≥1.68) grupların verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-6’da verilmiştir.

Hasta grupları karşılaştırıldığında; yaş (p<0.001), fosfor (p=0.016), lenfosit (p<0.001), nötrofil (p<0.001), CRP (p=0.003) ve PLR (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-6-6).

İki grup arasında; kreatinin (p=0.243), düzeltilmiş kalsiyum (p=0.612), albumin (p=0.169), trombosit (p=0.223), glikoz (p=0.350), TSH (p=0.257), 25(OH)D (p=0.439) ve PTH (p=0.051) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo-6-6).

Tablo 6-6.NLR median değerine göre gruplandırılan hasta verilerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.

Parametre	Grup-1 NLR <1.68), n=432	Grup-2 NLR ≥1.68), n=432	p değeri
Yaş (yıl)	46.2±12.3	46.7±12.8	<0.001
Kreatinin mg/dL)	0.77±0.10	0.76±0.11	0.243
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.62±0.45	9.60±0.46	0.612
Albumin (g/L)	4.26±0.38	4.23±0.40	0.196
Fosfor (mg/dL)	3.59±0.57	3.50±0.54	0.016
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.66±0.63	2.11±0.51	<0.001
Nötrofil (*1000/mikroL)	3.39±0.85	4.59±1.04	<0.001
Trombosit (*1000/mikroL)	285.4±57.2	290.4±62.6	0.223
Glikoz (mg/dL)	97(89-108)	96(88-108.5)	0.350
TSH (mIU/L)	1.73(1.17-2.62)	1.62(1.09-2.51)	0.257
Parathormon (pg/mL)	71.9(51.6-100.8)	67.7(48.2-90.7)	0.051
C reaktif protein (mg/L)	3.02(3.02-4.37)	3.13(3.02-6.18)	0.003
25(OH)D (ng/mL)	13.7(8.5-24.4)	13.2(8-21.7)	0.439
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	108.3(89.9-126.9)	136.1(113.7-166.7)	<0.001
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.33(1.12-1.51)	2.05(1.82-2.47)	-

Vitamin D değeri normal (≥ 20 ng/mL) olan hastalarda PTH medyan değeri dikkate alınarak hastalar $PTH < 55.7$ pg/mL (grup 1) ve $PTH \geq 55.7$ (grup 2) olarak gruplandırıldığında; grupların verileri ve istatistiki anlamlılık değerleri tablo 6-7’de verilmiştir. Hasta grupları karşılaştırıldığında; fosfor ($p=0.038$) ve albumin ($p=0.014$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo-6-7). İki grup arasında yaş ($p=0.233$), lenfosit ($p=0.905$), nötrofil ($p=0.361$), trombosit ($p=0.355$), CRP ($p=0.696$), PLR ($p=0.374$), NLR ($p=0.339$), kreatinin ($p=0.576$), düzeltilmiş kalsiyum ($p=0.685$), glikoz ($p=0.519$), TSH ($p=0.959$) ve 25(OH)D ($p=0.729$) değerleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (Tablo-6-7).

Tablo 6-7.Vitamin D eşik değeri ≥ 20 ng/ml olan hastaların PTH median değerine göre gruplandırılması ile elde edilen verilerin karşılaştırılmasıyla elde edilen bulgular.

Parametre	Grup-1 PTH<55.7), n=134	Grup-2 (PTH $\geq$ 55.7), n=134	p değeri
Yaş (yıl)	45.7 $\pm$ 13	47.5 $\pm$ 11.6	0.233
Kreatinin (mg/dL)	0.78 $\pm$ 0.11	0.78 $\pm$ 0.11	0.576
Düzeltilmiş Kalsiyum(mg/dL)	9.62 $\pm$ 0.44	9.64 $\pm$ 0.43	0.685
Albumin (g/L)	4.19 $\pm$ 0.38	4.30 $\pm$ 0.38	0.014
Fosfor (mg/dL)	3.72 $\pm$ 0.61	3.48 $\pm$ 0,50	0.038
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.40 $\pm$ 0.65	2.39 $\pm$ 0.66	0.905
Nötrofil (*1000/mikroL)	3.84 $\pm$ 0.98	3.72 $\pm$ 1,14	0.361
Trombosit (*1000/mikroL)	282.1 $\pm$ 64.5	288.9 $\pm$ 54.8	0.355
Glikoz (mg/dL)	97.5(88-115)	97(91-106)	0.519
TSH (mIU/L)	1.70(0.95-2.68)	1.75(1.21-2.3)	0.959
Parathormon (pg/mL)	41.3(34.1-47.5)	79.9(66.1-100.9)	-
C reaktif protein (mg/L)	3.02(3.02-3.96)	3.02(3.02-4.69)	0.696
25(OH)D (ng/mL)	29.4(23.8-39.2)	29.8(24.5-37)	0.729
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	118.7(99.2-145.9)	121.2(101.1-153.4)	0.374
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.66(1.28-2.02)	1.54(1.19-1.98)	0.339

Vitamin D değeri; <10 olanlar Grup1 (ciddi eksiklik), $10 \leq$ ila <20 olanlar Grup 2 (eksiklik), $20 \leq$ ila <30 olanlar Grup 3 (yetersizlik), ≥ 30 olanlar (yeterli/ normal) Grup 4 olarak hastalar gruplandırıldığında; grupların verileri ve istatistiksel anlamlılık değerleri tablo 6-8’de verilmiştir.

Gruplar arasında; yaş (p=0.004), kreatinin (p=0.012), nötrofil (p<0.001), fosfor (p=0.025), NLR (p=0.047), PTH (p<0.001) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Gruplar arasında; düzeltilmiş kalsiyum (p=0.169), albümin (p=0.326), lenfosit (p=0.522), trombosit (p=0.440), glikoz (p=0.222), PLR (p=0.892), TSH (p=0.951), CRP (p=0,157) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (tablo 6-8).

Tablo 6-8. Vitamin D düzeylerine göre gruplandırılan hastaların verileriyle elde edilen bulgular

Parametre	Grup-1 <10ng/mL n 289	Grup-2 10≤ng/mL <20 n 307	Grup 3 20≤ng/mL<30 n 138	Grup 4 ≥30ng/mL30 n 130	p değeri
Yaş (yıl)	42.8±13.2	44.1±12.3	45.9±12.4	47.3±12.1	0.004
Kreatinin (mg/dL)	0.75±0.11	0.76±0.10	0.78±0.11	0.78±0.11	0.012
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	9.56±0.47	9.63±0.46	9.61±0.46	9.65±0.41	0.169
Albumin (g/L)	4,24±0.40	4,25±0.39	4,20±0.37	4,29±0.39	0.326
Fosfor (mg/dL)	3.48±0.57	3.54±0.53	3.66±0.57	3.54±0.57	0.025
Lenfosit (*1000/mikroL)	2.35±0.59	2.42±0.66	2.41±0.61	2.38±0.69	0.522
Nötrofil (*1000/mikroL)	3.98±1.11	4.17±1.15	3.90±1.11	3.66±1.00	<0.001
Trombosit (*1000/mikroL)	285.6±58.9	292.1±61.2	283.4±61.6	287.8±58	0.440
Glikoz (mg/dL)	95(88-107)	97(89-109)	97(88-107)	99(90-109)	0.222
TSH (mIU/L)	1.60(1.16-2.59)	1.76(1.12-2.61)	1.68(1.07-2.3)	1.76(0.98-2.57)	0.951
Parathormon (pg/mL)	84.5(63.4-118)	67(50.3-89.1)	54.2(41.1-80.6)	55.8(41.1-79.7)	<0.001
C reaktif protein (mg/L)	3.02(3.02-4.9)	3.09(3.02-5.65)	3.02(3.02-4.45)	3.02(3.02-4.42)	0.157
25(OH)D (ng/mL)	7(5.4-8.2)	13.7(11.6-16.3)	24.4(21.4-26.9)	38.2(32.4-51.6)	-
PLR (Trombosit/Lenfosit oranı)	119.6(102.7-148.9)	120.4(101.7-147.3)	120.1(98.6-146)	120.2(100.9-154.3)	0.892
NLR (Nötrofil/Lenfosit oranı)	1.70(1.38-2.03)	1.73(1.35-2.13)	1.63(1.24-2.0)	1.61(1.2-1.99)	0.047

7. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada temelde birkaç önemli bulgu tespit edilmiştir.

Öncelikle; çalışmamızda, vitamin D düzeyi <20 ng/mL (eksiklik) olan grup ile vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/mL (yeterli) olan grup karşılaştırıldığında; CRP ve NLR düzeylerinin yetersizlik olan grupta anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

İkinci olarak; PTH seviyeleri düşük-normal ve yüksek olan gruplar arasında (ayrıca D vitamini normal olan popülasyon incelendiğinde PTH seviyeleri median değerine göre düşük olan ve yüksek olan gruplar arasında) PTH ile inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi tespit edilememiştir.

Ayrıca, CRP normal ve yüksek olan gruplar kıyaslandığında PTH ve NLR'de anlamlı fark tespit edilmiş olup PLR ve D vitamini açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. NLR ve CRP arasındaki ilişki, CRP ve PLR arasında gözlenmemiştir.

Ek olarak; PLR medianına göre inflamasyon yüksek olan ve düşük olan gruplarda; CRP, D vitamini ve PTH açısından fark gözlenmemiştir.

Son olarak, NLR medianına göre inflamasyon yüksek olan ve düşük olan gruplarda; D vitamini ve PTH açısından fark gözlenmemiş iken CRP açısından fark gözlenmiştir. NLR ve CRP korelasyonu açısından anlamlı olabilir.

Çalışmamızdaki CRP ile vitamin D ters ilişkisini destekleyen çalışmalar (12-16, 119-122) olduğu gibi vitamin D ile CRP arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalarda (6-11, 123, 124) vardır.

Kim ve arkadaşlarının 171 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin D ile hs-CRP, IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiye bakılmış, vitamin D yeterli grupla yetersiz grup arasında IL-6 arasında negatif ilişki tespit edilmiştir(6). CRP ile ise ilişki

saptanmamıştır(6). Çalışma verileri incelendiğinde vitamin D yeterli grupta yetersiz gruba göre CRP düzeyleri azaldığı fakat bu azalmanın anlamlı olmadığı görülmektedir(6). Bizim çalışmamızın aksine bu sonuca örneklem grubunun yeterince geniş olmaması neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda IL-6 düzeyleri değerlendirilmemiştir. NLR-PLR değerleri ise çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

Kim ve arkadaşları tarafında saptanan vitamin D ile IL-6 arasındaki ters ilişki farklı çalışmalarda da tespit edilmiş olup (6, 14, 16, 125, 126) vitamin D eksikliği ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi destekleyebilir. Çünkü IL-6, CRP gibi akut faz proteinlerinin hepatik üretimini uyarır, akut faz yanıtında önemli bir rolü vardır(96). Bu hasta gruplarının takibi yapılırsa vitamin D eksikliği olanlarda zaman içerisinde CRP'nin yükselmesine neden olabileceği öngörülebilir. Ancak, IL-6 ile vitamin D arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar(9, 10, 124, 127) da vardır.

Makariou ve arkadaşlarının 110 kişi üzerinde metabolik sendromu olan ve olmayan hasta grupları arasında yaptıkları çalışmada; vitamin D ile hs-CRP arasında ilişki bulunamamıştır. Metabolik sendromu olanlarda, düşük vitamin D düzeyleri olduğunu tespit etmişlerdir(7). Bizim çalışmamıza aşikâr DM popülasyonu çalışmaya alınmamış, inflamasyona odaklanılmıştır, bu nedenle insülin direnci parametreleri değerlendirilmemiştir. Vitamin D düzeyleri ile glikoz arasında ilişki saptanmamıştır.

Yıldırım ve arkadaşlarının 1897 bireyden oluşan retrospektif çalışmada, vitamin D ile albümin ve CRP arasında ilişki bulamamışlardır(8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde vitamin D ile albümin arasında ilişki saptanmamıştır.

Wamberg ve arkadaşlarının 52 obez hastada yaptıkları çalışmada; vitamin D ile CRP ve IL-6 arasında ilişki tespit edememişlerdir(9). Çalışmalarında vitamin D tedavi sonrası ve öncesi karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde Sokol ve arkadaşlarının 90

bireyden oluşan çalışmada; vitamin D desteği verilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında, vitamin D ile hs-CRP, IL-6 ve diğer inflamatuvar belirteçler arasında ilişki saptanmamıştır(10). Ancak bu çalışmalarda hasta sayısı daha düşük olup, hasta profili farklıdır. Çalışmamızda retrospektif olması nedeni ile tüm hastaların vücut kütle indekslerine ulaşılammış, bu nedenle değerlendirmeye alınmamıştır.

Asemi ve arkadaşlarının 54 gestasyonel diyabetes mellitus tanılı hastada yaptığı çalışmada; vitamin D desteği verilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında, vitamin D ile CRP arasında ilişki saptanmamıştır(11). Bizim çalışmamızın aksine açlık glikozu ile vitamin D ile ilişki tespit etmişlerdir.

Pizzini ve arkadaşları ise COVID-19 hastalarında vitamin D konsantrasyonun kronik inflamasyon, solunum fonksiyon testlerinde bozulma, BT taramalarında patolojik bulgular veya semptomların kalıcılığı ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir. Vitamin D ile CRP arasında ilişki bulamamıştır(123). Ancak bu çalışmada ciddi enfeksiyon bulguları ve akut enfeksiyon dönemi değerlendirilmiş olup, bizim çalışmamızla hasta grupları ciddi fark oluşturmaktadır.

Peterson ve arkadaşlarının 25-82 yaş arasında 69 kadın hastada yaptıkları çalışmada; vitamin D ile CRP ve IL-6 arasında anlamlı ilişki olmadığını saptamışlardır. Çalışmalarında vitamin D ile TNF- α arasında ters ilişki olduğunu tespit etmişlerdir(124). Bu çalışmada da hasta sayısı düşük olup, farklı sonuç elde edilmesinin başlıca sebebi olduğu düşünülmektedir.

Amer ve arkadaşlarının 2001-2006 NHANES'ten (National Health And Nutrition Examination Survey) elde ettikleri 17000'den fazla bireyin alındığı çalışmada, ilginç olarak; vitamin D düzeyi <21 ng/mL olan bireylerde vitamin D ile CRP arasında ters ilişki saptanmıştır(12). Fakat bizim çalışmamızın aksine vitamin D

düzeyi ≥ 21 ng/mL olanlarda ise D vitamini seviyesi arttıkça CRP'nin de arttığını tespit etmişlerdir. Yazarlara göre; D vitamini takviyesinin inflamasyonu azaltmadaki rolünün sadece vitamin D düzeyi daha düşük olanlar arasında faydalı olması mümkündür(12). Bu ilginç bulgu bizim çalışmamızı bu yönü ile desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, gruplarımızı ayırmak için kullanılan, vitamin D düzeyi eşik sınırını Amerikan Endokrin Derneği'nin belirttiği düzey olan 30 ng/mL olarak kabul ettiğimizde vitamin D düzeyi ile CRP arasında var olan anlamlı ilişkinin kaybolduğu, NLR ve nötrofil ilişkisinin devam ettiği tespit edilmiştir.

Ngo ve arkadaşlarının yaşları 51-77 olan 253 bireyin sonuçlarıyla yaptığı çalışmada vitamin D ile hs-CRP arasında ters ilişkili olduğunu saptamışlardır(13). Benzer şekilde; Bellia ve arkadaşlarının 50 yaşın altında 89'u kadın 147 obez bireyle yaptığı çalışmada, vitamin D ile hs-CRP, IL-6 ve TNF- α arasında ters ilişkili olduğunu saptamışlardır(14). Itariu ve arkadaşlarının 55 obez bireylerin dahil edildiği çalışmada; vitamin D ile CRP arasında ters ilişki olduğunu rapor etmişlerdir(15). Yine Eleftheriadis ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; vitamin D ile CRP ve IL-6 arasında negatif ilişkili olduğunu saptamışlardır(16). Timms ve arkadaşlarının 171 kişiden oluşan çalışmada vitamin D ile CRP arasında ters ilişki rapor edilmiştir(119). Murr ve arkadaşlarının 2015 hastada yaptıkları çalışmada; vitamin D ile CRP arasında ters ilişki olduğunu saptamışlardır(120).

Maghbooli ve arkadaşları COVID-19 enfeksiyonu olan 235 hastada 25(OH)D seviyeleri ile klinik gidişat arasındaki ilişkiyi bildirmişlerdir(121). Çalışmada vitamin D seviyeleri ile hastalık şiddeti, hastaların mortalitesi ile CRP seviyeleri ve artmış lenfosit yüzdesi arasında anlamlı ilişki gözlemlendiğini bildirmişlerdir(121). Dolaşımdaki düşük CRP seviyeleri ve artan lenfosit yüzdesi nedeniyle D vitamini

yeterliliğinin, enfekte hastaların bağışıklık yanıtını modüle etmede önemli bir rol oynayabileceğini ifade ettiler(121). Yine Legeai ve arkadaşları daha önce HIV ile enfekte olmuş hastalarda şiddetli vitamin D eksikliğinin düşük CD4 sayıları ve artan inflamasyon belirteçleri (CRP) ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır(122). Silberstein tarafından rapor edilmiş çalışmada ise hem tocilizumab hem de D vitamininin, IL-6 seviyelerini modüle ederek COVID-19'da meydana gelen sitokin fırtınasını kontrol edebileceğini bildirilmiştir(125).

Bu kesitsel çalışmalara ek olarak; birçok çalışma vitamin D takviyesi ile inflamasyonu değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Vitamin D takviyesinin inflamasyon üzerine faydalı olduğunu gösteren çalışmalar(126, 128-132) olduğu gibi; faydalı olmadığını öne süren çalışmalar(9-11, 127, 133-137) da mevcuttur.

Mousa ve arkadaşları randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, tip 2 diyabet tanılı hastalara vitamin D takviyesinin inflamasyonu azaltabileceğini tespit etmişlerdir(126). Bu meta-analizin sonuçları; CRP, IL-6, TNF- α ve eritrosit sedimentasyon hızının D vitamini takviyeli grupta kontrol gruba göre daha düşük olduğunu gösterdi(126). Kronik düşük dereceli inflamasyon, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere çoğu kronik hastalıkta yaygındır(126). 1,25OH₂D beta hücrelerinin sitokin kaynaklı apoptozunu inhibe ederek insülin duyarlılığını geliştirdiği ifade edilmiştir(126).

Bergman ve arkadaşları ise randomize kontrollü çalışmaların (RCT) meta-analizinde, profilaktik D vitamini alımının solunum yolu enfeksiyonu riskini azalttığını bildirmişlerdir(128). 5660 bireyi içeren 11 RCT'den toplanan veriler, vitamin D takviyesinin güvenli olduğunu ve solunum yolu enfeksiyonu önlenmesinde faydalı bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir. Ayrıca vitamin D takviyesi, başlangıç

25(OH)D düzeylerinden bağımsız olarak solunum yolu enfeksiyonlarını önlemede etkili olduğunu ancak koruyucu etkilerin ciddi vitamin D eksikliği olan deneklerde en yüksek olduğunu bildirdiler(128). Bu da çalışmamızı destekler şekilde D vitamini seviyesi düştükçe inflamasyon ile arasındaki ters ilişkinin belirginleştiği şeklinde yorumlanabilir.

Sharifi ve arkadaşlarının başlangıç vitamin D düzeylerini benzer buldukları hasta gruplarında yaptıkları çalışmada D vitamini alan grupta başlangıca göre hs-CRP düzeylerinde azalma tespit ederek, ülseratif kolitli hastalarda D vitamininin anti-inflamatuar yararlı olduğunu ifade etmişlerdir(129).

Coussens ve arkadaşları tarafından yapılan ileri analizlerde ise, D vitamini takviyesinin tüberkülozlu hastalarda CRP ve ESR'de düşme, albüminde yükselme sağladığını ve bağışıklık fonksiyonunu düzenlediğini rapor ettiler(130).

Tabatabaeizadeh ve arkadaşları 580 adolesan kızda yaptıkları çalışmada D vitamini replasman tedavisinden sonra hs-CRP ve NLR'nin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir(131).

Wu ve arkadaşları, yüksek PTH seviyelerine sahip 25 hemodiyaliz hastası ile 20 bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında; 16 hafta boyunca kalsitriol tedavisinin PTH seviyelerinin yanı sıra inflamatuvar CRP ve IL-6 azalttığını rapor ettiler(132).

Replasmanla ortaya konan ters ilişkinin aksine birçok çalışmada da bu ilişki gösterilememiştir. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada, bozulmuş açlık glikozu olanlarda kalsiyum ve D vitamininin birlikte verilmesinin hsCRP veya IL 6 düzeylerini değiştirmede tespit edilmiştir(127). Wejse ve

arkadaşlarının Gine-Bissau'da yaptığı tüberkülozlu hastaları içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, D vitamini takviyesi klinik gidişatta veya 12 aylık mortalitede bir iyileşmeye yol açmadığını ifade ettiler(133). Xia ve arkadaşlarının 841 hastayla yapılan beş randomize kontrollü çalışmayı içeren yeni bir meta-analizinde; tüberkülozlu hastaların tedavisinde D vitamini takviyesinin hiçbir yararlı etkisini bulamadıklarını rapor ettiler(134). Ling ve arkadaşları tarafından New York'ta yapılan randomize kontrollü bir araştırmada 3 ay boyunca günde 2.000 IU D₃ vitamini alan yetişkin grubu ile plasebo alan başka bir grupla karşılaştırıldığında, kış mevsimi boyunca üst solunum yolu enfeksiyonlarının insidansı veya şiddeti açısından hiçbir fark bulunamadığı rapor edildi(135).

Quraishi ve arkadaşları yeni başlayan şiddetli sepsis veya septik şoktan sonraki 24 saat içinde küçük bir denek grubunda (n = 30) plaseboya karşı tek vitamin D₃ dozunun (200.000 veya 400.000 IU oral veya nazo/orogastrik tüp yoluyla) etkilerini araştırmışlar. Yazarlar, çalışma grupları arasında klinik sonuçlarda anlamlı fark olmadığını, vitamin D ile hs-CRP'nin ilişkili olmadığını bildirmişlerdir(136). Benzer şekilde, Leaf ve arkadaşları ağır sepsis veya septik şoklu 37 hastaya plaseboya karşı olarak tek doz 1.25(OH)₂D (2 mcg IV) uygulamış. 1.25(OH)₂D'ye randomize edilen denekler klinik sonuçlarda (organ fonksiyon indeksleri, kalış süresi ve mortalite) hiçbir fark olmadığını raporlamışlardır(137).

Lim ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, düşük doz 1.25(OH)₂D ile tedavi edilen Candida ile enfekte olmuş fareler, tedavi edilmeyen farelere kıyasla candida yükünü azaltmış ve daha iyi hayatta kalma göstermiştir. Bununla birlikte, daha yüksek dozlarda 1.25(OH)₂D (0,1 ve 1 µg/kg) ile tedavi edilen hayvanlar daha kötü sonuçlara sahip olduğu rapor edilmiştir(138). Yazarlar, vitamin D takviyesinin faydalı

bağışıklık yanıtının sadece daha düşük dozlarda 1.25(OH)₂D (yani 0.001 ve 0.01 µg / kg) ile elde edildiği sonucuna varmışlardır(138).

Çalışmamızda vitamin D ile NLR arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu ters ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışmalar(139-151) olmakla beraber; ilişki bulamayan çalışmalar(152, 153) da vardır. Ayrıca çalışmamızda vitamin D ile PLR arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız sonucunu destekleyen çalışmalar(152, 153) olmakla beraber; çalışmamızın aksine vitamin D ile PLR arasında ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur(139, 144, 147).

Akbaş ve arkadaşları tarafından 4120 vakayı kapsayan genel popülasyon çalışmasında; D vitamini seviyeleri ile NLR/PLR arasındaki güçlü negatif ilişki gösterilmiştir. PLR'nin daha iyi bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir(139). Bizim çalışmamızda ise vitamin D ile NLR arasında ters ilişki bulunup PLR ile ilişki bulunamamıştır. NLR daha değerli olabileceği düşünülmüştür. Bu duruma bizim çalışmamızın görece daha az popülasyonda yapılmış olması ve farklı şehirlerde yapılması nedeniyle genetik-çevre koşulları farklı olması neden olabilir.

Mardanive arkadaşları tarafından 63 COVID-19 hastası, 60 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu NLR'nin daha yüksek olduğu, vitamin D ile NLR arasında negatif ilişki olduğu tespit edilmiştir(140). Benzer şekilde Erkuş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada vitamin D eksikliği olanlarda vitamin D ile NLR arasında anlamlı ters ilişki olduğu saptanmıştır(141). Yine Grudet ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada majör depresif bozukluğu olanlarda; vitamin D ile NLR arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır(142). Ayrıca, Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

prediyabet hastalarında vitamin D eksikliği olanlarda NLR'nin yüksek olduğu, vitamin D eksikliği olan diyabet hastalarında NLR'nin en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Vitamin D ile NLR arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır(143). Farklı popülasyonun değerlendirildiği, Kara ve arkadaşları tarafından 129 hemodiyaliz hastasında yapılan kesitsel çalışmada; vitamin D ile NLR ve CRP arasında anlamlı ters ilişki olduğu tespit edilmiştir(144). Vitamin D ile PLR arasındaki ilişkinin zayıf ters ilişki olduğu belirtilmiştir(144). Verdoia ve arkadaşları tarafından yapılan 1472 diyabet tanısı olan, 2499 diyabet tanısı olmayan bireyde yapılan çalışmada, vitamin D ile NLR ve CRP arasında anlamlı ters ilişki saptanmıştır(145).

Pimentel ve arkadaşları tarafından yapılan 26 COVID-19 tanısı olan bireyde yapılan çalışmada vitamin D eksikliği olan ve olmayan grup arasında; vitamin D ile CRP arasında ilişki bulunamamıştır. Vitamin D ile NLR, nötrofil sayısı arasında ters ilişki saptanmıştır(146). Ledesma ve arkadaşları tarafından yapılan 80 hemodiyaliz hastasında yapılan çalışmada vitamin D ile NLR, PLR ve hs-CRP arasında anlamlı ters ilişki olduğu tespit edilmiştir(147).

İnfante ve arkadaşları tarafından yapılan 137 COVID-19 hastasında yapılan çalışmada; hastalar hayatta kalanlar ve kalmayanlar olarak 2 gruba ayrılmış. 2 grupta da vitamin D eksikliği tespit edilmiş. Hayatta kalmayanlar grubunda daha belirgin düşük vitamin D seviyeleri tespit edilmiştir. Vitamin D ile hastane mortalitesi, NLR ve hs-CRP arasında anlamlı ters ilişki tespit edilmiştir(148). NLR, hs-CRP, ferritin, d-dimer düzeylerinin covid 19 kötü klinik gidişatı gösteren en iyi prediktif biyomarkerlar olduğu ifade edilmiştir(148).

Mirchi ve arkadaşları tarafından 208 diyaliz hastasında yapılan çalışmada; vitamin D ile hs-CRP ve NLR arasında anlamlı ters ilişki tespit edilmiştir(150). Barker ve arkadaşları tarafından 50 kanser hastasında yapılan çalışmada vitamin D ile NLR arasında anlamlı ters ilişki tespit edilmiştir(151).

Bu çalışmaların aksine; Dağlı ve arkadaşlarının 35 hemofili ve kontrol grubunda yaptıkları çalışmada hemofili hastalarında daha düşük vitamin D seviyeleri tespit edilmiştir. Vitamin D ile NLR ve PLR arasında ilişki saptanmamıştır(152). Eroğlu ve arkadaşlarının 93 hastada yaptıkları çalışmada düşük mineral yoğunluğuna sahip olanlarda düşük vitamin D düzeyleri tespit ettiler. Vitamin D ile PLR ve NLR arasında ilişki olmadığını ifade ettiler(153).

Çalışmamızda laboratuvarımızın normal sınırının üst değeri olan <88 pg/mL olanlarla (normal- düşük) PTH düzeyi ≥ 88 pg/mL (hiperparatiroidi) olan hasta grupları karşılaştırıldığında; PTH ile CRP arasında ilişki saptanmamıştır. Bu tespitimizi doğrulayan çalışmalar(154, 155) olmakla beraber PTH ile CRP arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar(96, 98, 156) da mevcuttur. Çalışmamızda PTH ile NLR arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine ilişki tespit eden çalışmalar mevcuttur(157-161). Yine çalışmamızda PTH ile PLR arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine ilişki tespit eden çalışmalar mevcuttur(98, 157)

Chertok-Shacham ve arkadaşları primer hiperparatiroidi (PHPT)'li hastalarda PTH ile fibrinojen, D-dimer, CRP ve lökosit arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir(154). Ogard ve arkadaşları PHPT'li hastalarda paratiroidektomi sonrası inflamasyon belirteçlerinde (IL-6, CRP, TNF- α) azalma olmadığını bildirmiştir(155).

Alemzadeh ve arkadaşları ise obez ergenlerde PTH seviyeleri ile CRP seviyelerini pozitif ilişkili buldular. Serum PTH düzeyinin vitamin D'den bağımsız kronik inflamasyonun bir belirleyicisi olduğunu rapor etmişlerdir(156).

Yang ve arkadaşları 213 hiperparatiroidizmi olan hastalarda yaptıkları çalışmada başarılı paratiroidektomi sonrasında PTH ile NLR, PLR arasında pozitif ilişki olduğunu gösterdiler(157). Zeren ve arkadaşları primer paratiroid adenomu olan 32 hastayı içeren bir çalışmada PTH ile NLR arasındaki ilişki saptamıştır(158). Lam ve arkadaşları PHPT hastalarında preoperatif NLR ile kalsiyum ve PTH düzeyleri arasında pozitif ilişki bulmuşlardır. Küratif paratiroidektomiden sonra NLR'nin diğer hematolojik parametrelerde değişiklik olmaksızın orta derecede azaldığını tespit edip PHPT ile sistemik inflamasyon arasındaki bağlantıyı saptamışlar ve sistemik inflamasyonun tedaviden sonra geri dönüşümlü olduğunu ifade etmişlerdir(159). Alakuş ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada PHPT'li hastaları değerlendirip başarılı paratiroidektomi sonrası altıncı ayda PTH ve NLR'de anlamlı düşme gözlemişlerdir. Ayrıca operasyon öncesi NLR değeri ile serum PTH, düzeltilmiş Ca ve WBC sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki gözlemlemişlerdir. Ayrıca paratiroidektomi öncesi serum fosfat ve NLR değerleri arasında anlamlı bir ters ilişki tespit ettiler(160). Cheng ve arkadaşları 20 yaş üstü 8948 kişide yaptıkları çalışmada yüksek serum PTH düzeyi ile CRP, RDW ve PLR arasında pozitif ilişki olduğunu bulmuştur(98). Fisher ve arkadaşlarının 415 hastada yaptıkları çalışmada NLR ile PTH arasında pozitif ilişki, NLR ile vitamin D arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir(161). Emam ve arkadaşlarının 26 asemptomatik PHPT 22 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada hs-CRP ve IL-6, asemptomatik PHPT'li hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum PTH ile hs-CRP ve IL-6 arasında anlamlı

ilişkili bulunmuştur(96). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda PTH ile NLR, PLR arasında ilişki saptanmadı. Bu fark çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastaların alınmayıp, muhtemel D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidili hastaların alınması, hastaların komorbiditeleri ve poliklinik başvurusu yapmış hastaların alınması ile açıklanabilir.

Türkmen ve arkadaşlarının diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada, PLR ile IL-6 seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiğini ve PLR, inflamasyon tahmini açısından nötrofil-lenfosit oranından daha üstün olduğunu ifade etmişlerdir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde PLR ile CRP arasında anlamlı ilişki tespit edemediler(162).

Toraman ve arkadaşları 48 erkek ve 253 kadın hastada yaptıkları çalışmada, NLR ve PLR'nin albümin, hemoglobin ve kolesterol ile negatif korelasyon gösterdiğini tespit ettiler. NLR ve kreatinin arasında pozitif ilişki buldular(149). NLR ve PTH ile pozitif ilişki tespit ettiler. Toraman ve arkadaşları NLR-PLR ile plazma kalsiyum konsantrasyonu arasında negatif ilişki olduğunu göstermişler ve NLR, D vitamini değerleri ile negatif ilişki tespit ettiler. Ayrıca NLR ve serum fosfat değerleri arasında pozitif bir ilişki tespit ettiler, ancak bu istatistiksel bir anlamlılık düzeyinde değildi(149).

Kesitsel çalışmamızda vitamin D eksikliği olan hasta grubunda NLR ve CRP düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit ettik. Fakat sağlıklı bireylerde vitamin D'nin inflamasyona ve hastalığa yol açıp açmadığını belirlemek için uzun süreli ve çok sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır. D vitamini takviyesinin kronik hastalığı iyileştirdiğine veya önlediğine dair kanıtlar birbirleriyle tutarsızdır. Artan takviyeye

rağmen, inflamatuvar kronik hastalıklar artmaktadır. Son olarak, enfeksiyonlar ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin nedensel mi yoksa bunun yerine bozulmuş ekstra-renal aktivasyon ve D vitamini işlevinden mi kaynaklandığı henüz belirlenmemiştir.

Her ne kadar ilişki tersten değerlendirildiğinde, CRP yüksek grupta PTH değerleri de anlamlı artmış olsa da PTH yüksek ve düşük gruplarda CRP başta olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Literatürde de PTH ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyle alakalı çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda hiperparatiroidizmde artmış inflamatuvar belirteç seviyeleri gösterilirken, diğerleri hem hiperparatiroidizm hem de kontrol grubunda inflamatuvar belirteçlerin benzer olduğunu bildirmiştir. Hastalarımızın sekonder hiperparatiroidili, PTH değerleri ılımlı artış gösteren bireyler olması bu durumu açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, vitamin D düzeyi <20 ng/mL (yetersiz, eksiklik) olan grup ile vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/mL (yeterli) olan grup karşılaştırıldığında; yaş değerlerinin yeterli olan grupta beklenenin aksine anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu durumun yaşlı popülasyonun hastaneye daha sık başvuru nedeniyle medikasyon alıyor olabileceği veya çalışma belli bir süre içinde hastaneye başvuran hastalar üzerine olduğundan rastlantısal olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda, vitamin D düzeyi <20 ng/mL (yetersiz, eksiklik) olan grup ile vitamin D düzeyi ≥ 20 ng/mL (yeterli) olan grup karşılaştırıldığında; kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Kreatinin değerlerinin yeterli olan grupta beklenenin aksine anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu duruma çalışmamızda yeterli grupta yaş değerlerinin artmış olduğu ve dolayısıyla yaş ile

böbrek fonksiyonlarının (kreatinin) ilişkisinin bilindiği üzere yıllık azalıyor oluşu neden olabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmanın tek merkezli, kesitsel ve retrospektif olması nedeniyle, elde edilen verilerin değerlendirilmesinde sebep-sonuç ilişkisi kurulamaması ve hasta sayısının tüm popülasyonu yansıtmaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Yine çalışmanın retrospektif yapısı nedeni ile hastaların aktif inflamasyona sahip olup olmadığının, başvuru esnasında vitamin D desteği alıp almadığının belirlenememesi, hastaların DM, HT, hipotirodi, malignite vb. mevcut hastalıklarının ve cerrahi öyküsünün bilinmemesi, hematolojik inflamatuvar parametreleri etkileyebilecek ilaç (kemoterapi vb.) alıp almadığının bilinmemesi çalışmamızın zayıf yönüdür.

8.SONUÇ

Çalışmamızda D vitaminin inflamatuvar belirteçlerle ters yönlü ilişkisi tespit edilmiştir. Vitamin D eksikliği olan ve yeterli gruplar arasında CRP ve NLR değerlerinde anlamlı farklılık saptanmışken aynı ilişki PLR için gösterilememiştir. D vitamini ve inflamatuvar belirteçler arasındaki bu ilişki, eşik değerin artması ile zayıflamış ve sadece NLR ile tespit edilebilmiştir. Bu bilgi, D vitamini inflamasyon ilişkisinin D vitamini azaldıkça güçlendiğini, replasman için 20 ng/mL eşiğinin 30 ng/mL'ye göre inflamasyon açısından daha anlamlı olabileceğini göstermektedir.

Hastalar CRP seviyesine göre ayrıldığında, CRP yüksek grupta PTH değerlerinde anlamlı artış olsa da PTH yüksek ve düşük gruplarda CRP başta olmak üzere inflamatuvar belirteçlerde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Çalışmamızda PTH düzeyi ile inflamatuvar belirteçler arasında değerlendirme metoduna göre zayıf, çelişkili ilişki tespit edilmiştir.

Bu sonuç inflamasyonun PTH'dan çok vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu kanaati uyandırmıştır.

NLR değerlerinin CRP ile daha yakın ilişkili olduğu, D vitamini eksikliği grubunda (PLR'nin aksine) CRP ile birlikte anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Genç popülasyonda vitamin D seviyelerinin düşüklüğü, riskli tüm popülasyonda replasman yapılmasını gerektirecek politikalar üretilmesi gerektiği sonucunu ortaya çıkarmıştır.

9.KAYNAKLAR

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(2):153-65.
2. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):26-35.
3. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *BioMed research international*. 2015;2015:109275.
4. Goltzman D. Physiology of parathyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018;47(4):743-58.
5. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of medicine*. 2000;32(4):274-8.
6. Kim M, Na W, Sohn C. Correlation between vitamin D and cardiovascular disease predictors in overweight and obese Koreans. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2013;52(2):167-71.
7. Makariou S, Liberopoulos E, Florentin M, Lagos K, Gazi I, Challa A, et al. The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. *Archives of medical science : AMS*. 2012;8(3):437-43.
8. Yildirim I, Hur E, Kokturk F. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *International journal of endocrinology*. 2013;2013:802165.
9. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *European journal of internal medicine*. 2013;24(7):644-9.
10. Sokol SI, Srinivas V, Crandall JP, Kim M, Tellides G, Lebastchi AH, et al. The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vascular medicine (London, England)*. 2012;17(6):394-404.
11. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(6):1425-32.
12. Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *The American journal of cardiology*. 2012;109(2):226-30.
13. Ngo DT, Sverdlov AL, McNeil JJ, Horowitz JD. Does vitamin D modulate asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein concentrations? *The American journal of medicine*. 2010;123(4):335-41.
14. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, Lombardo M, Tesaro M, Donadel G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Internal and emergency medicine*. 2013;8(1):33-40.
15. Itariu BK, Zeyda M, Leitner L, Marculescu R, Stulnig TM. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids overcomes the inverse association of vitamin D deficiency with

inflammation in severely obese patients: a randomized controlled trial. PloS one. 2013;8(1):e54634.

16. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. Iranian journal of kidney diseases. 2012;6(2):129-35.

17. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):296-307.

18. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6 Suppl):1678s-88s.

19. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(3):362-71.

20. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007;357(3):266-81.

21. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheumatic diseases clinics of North America. 2012;38(1):141-60.

22. Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2012;15(6):567-79.

23. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. The Journal of clinical investigation. 1993;91(6):2552-5.

24. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex. Nephrology (Carlton, Vic). 2006;11(6):510-5.

25. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics. 2012;3(2):118-26.

26. Bosworth CR, Levin G, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ruzinski J, Young B, et al. The serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentration, a marker of vitamin D catabolism, is reduced in chronic kidney disease. Kidney international. 2012;82(6):693-700.

27. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(1):204-10.

28. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36(1 Suppl):9s-19s.

29. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96(1):53-8.

30. Hewison M, Adams JS. Vitamin D insufficiency and skeletal development in utero. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2010;25(1):11-3.

31. 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 and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.

32. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):649-50.
33. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(1):18-28.
34. Hossein-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PloS one*. 2013;8(3):e58725.
35. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(7):720-55.
36. Kitazawa S, Kajimoto K, Kondo T, Kitazawa R. Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;89(4):771-7.
37. Sanders KM, Nicholson GC, Ebeling PR. Is high dose vitamin D harmful? *Calcified tissue international*. 2013;92(2):191-206.
38. Brandi L. 1 α (OH)D3 One-alpha-hydroxy-cholecalciferol--an active vitamin D analog. Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. *Danish medical bulletin*. 2008;55(4):186-210.
39. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, et al. 25-hydroxyvitamin D(3)-1 α -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2967-72.
40. Ritter CS, Armbrrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney international*. 2006;70(4):654-9.
41. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
42. Holick M. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. 2010. p. 3-33.
43. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):471-8.
44. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;75(4):611-5.
45. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcified tissue international*. 2000;66(6):419-24.
46. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2012;13(1):71-7.
47. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Frontiers in endocrinology*. 2012;3:58.
48. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a

prospective nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(9):690-9.

49. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews Cancer*. 2007;7(9):684-700.
50. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2011;51:311-36.
51. Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *The Biochemical journal*. 2012;441(1):61-76.
52. 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.
53. Wolden-Kirk H, Overbergh L, Christesen HT, Brusgaard K, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2011;347(1-2):106-20.
54. Weiss U. Inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):427.
55. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(1):76-89.
56. Henriksen VT, Rogers VE, Rasmussen GL, Trawick RH, Momberger NG, Aguirre D, et al. Pro-inflammatory cytokines mediate the decrease in serum 25(OH)D concentrations after total knee arthroplasty? Medical hypotheses. 2014;82(2):134-7.
57. Mangge H, Weghuber D, Prassl R, Haara A, Schnedl W, Postolache TT, et al. The Role of Vitamin D in Atherosclerosis Inflammation Revisited: More a Bystander than a Player? *Current vascular pharmacology*. 2015;13(3):392-8.
58. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2010;77(6):552-7.
59. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(8):404-12.
60. Marcotrichino J, Gouranton E, Romier B, Tourniaire F, Astier J, Malezet C, et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(12):1771-82.
61. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermato-endocrinology*. 2014;6(1):e983401.
62. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2014;63(10):803-19.
63. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173:384-90.
64. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂ D₃ in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(7):2222-32.
65. Deb DK, Chen Y, Zhang Z, Zhang Y, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;296(5):F1212-8.

66. Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discovery medicine*. 2011;11(59):325-35.
67. Guo J, Ma Z, Ma Q, Wu Z, Fan P, Zhou X, et al. 1, 25(OH)₂D₃ inhibits hepatocellular carcinoma development through reducing secretion of inflammatory cytokines from immunocytes. *Current medicinal chemistry*. 2013;20(33):4131-41.
68. Korf H, Wenes M, Stijlemans B, Takiishi T, Robert S, Miani M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through an IL-10-dependent mechanism. *Immunobiology*. 2012;217(12):1292-300.
69. Feng X, Lv C, Wang F, Gan K, Zhang M, Tan W. Modulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on IL1 β -induced RANKL, OPG, TNF α , and IL-6 expression in human rheumatoid synoviocyte MH7A. *Clinical & developmental immunology*. 2013;2013:160123.
70. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2012;12(2):127-36.
71. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 2007;179(3):1634-47.
72. Helming L, Böse J, Ehrchen J, Schiebe S, Frahm T, Geffers R, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a potent suppressor of interferon gamma-mediated macrophage activation. *Blood*. 2005;106(13):4351-8.
73. Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, Gardella TJ. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nature reviews Endocrinology*. 2015;11(12):712-24.
74. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010;78(10):975-80.
75. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1983;56(3):572-81.
76. Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(7):2190-7.
77. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene. Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(33):30337-50.
78. Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor. *Kidney international*. 2001;60(5):1737-44.
79. Breitwieser GE. Pharmacoperones and the calcium sensing receptor: exogenous and endogenous regulators. *Pharmacological research*. 2014;83:30-7.
80. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor and mediate

transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(17):8097-101.

81. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(3):1436-43.

82. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney international*. 2002;62(4):1196-207.

83. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(11):2534-40.

84. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(4):1786-93.

85. Sela-Brown A, Silver J, Brewer G, Naveh-Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone mRNA stability. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(10):7424-9.

86. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):4003-8.

87. Olauson H, Lindberg K, Amin R, Sato T, Jia T, Goetz R, et al. Parathyroid-specific deletion of Klotho unravels a novel calcineurin-dependent FGF23 signaling pathway that regulates PTH secretion. *PLoS genetics*. 2013;9(12):e1003975.

88. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;280(3):E405-12.

89. Löwik CW, van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet OL, Aarden LA, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;162(3):1546-52.

90. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology*. 2010;22(5):347-52.

91. Kishimoto T. INTERLEUKIN-6: From Basic Science to Medicine—40 Years in Immunology. *Annual review of immunology*. 2005;23(1):1-21.

92. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine & growth factor reviews*. 2015;26(5):475-87.

93. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology today*. 1994;15(2):74-80.

94. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.

95. Bode JG, Albrecht U, Häussinger D, Heinrich PC, Schaper F. Hepatic acute phase proteins--regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling. *European journal of cell biology*. 2012;91(6-7):496-505.
96. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2012;21(3):249-53.
97. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response -- a rationale for supplemental vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Medical hypotheses*. 2005;64(5):1022-6.
98. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators of inflammation*. 2014;2014:709024.
99. Gasparian AY, Ayvazyan L. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. 2019;39(4):345-57.
100. Mischler K, Fischer JE, Zraggen L, Kudielka BM, Preckel D, von Känel R. The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men. *Life sciences*. 2005;77(10):1166-79.
101. Zamora C, Cantó E, Nieto JC, Bardina J, Diaz-Torné C, Moya P, et al. Binding of Platelets to Lymphocytes: A Potential Anti-Inflammatory Therapy in Rheumatoid Arthritis. 2017;198(8):3099-108.
102. Duchez AC, Boudreau LH, Naika GS, Bollinger J, Belleannée C, Cloutier N, et al. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(27):E3564-73.
103. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(3):641-7.
104. Vidal AC, Howard LE, de Hoedt A, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: results from the SEARCH database. *Cancer causes & control : CCC*. 2018;29(6):581-8.
105. Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC. Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. *Critical care medicine*. 2004;32(7):1460-9.
106. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(24):e14834.
107. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Critical care medicine*. 1999;27(4):733-40.
108. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2019;37(8):1482-9.

109. Tillett WS, Francis T. SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *The Journal of experimental medicine*. 1930;52(4):561-71.
 110. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology*. 1991;183(1-2):133-45.
 111. Jupe D. The acute phase response and laboratory testing. *Australian family physician*. 1996;25(3):324-9.
 112. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in internal medicine*. 1992;37:313-36.
 113. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
114. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in internal medicine*. 1982;27:345-72.
 115. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991;23(2):118-24.
 116. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(8):735-46; quiz 46-7.
 117. Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. International Committee for Standardization in Haematology (expert panel on blood rheology). *Journal of clinical pathology*. 1988;41(11):1203-12.
 118. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 1989;56(2):126-30.
 119. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95(12):787-96.
 120. Murr C, Pilz S, Grammer TB, Kleber ME, Meinitzer A, Boehm BO, et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(12):2205-12.
 121. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PloS one*. 2020;15(9):e0239799.
 122. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle JC, Bouchaud O, Boufassa F, Bastard JP, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D and immunologic, metabolic, inflammatory markers in treatment-naïve HIV-infected persons: the ANRS CO9 «COPANA» cohort study. *PloS one*. 2013;8(9):e74868.
 123. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19-A Prospective Analysis from the CovILD Registry. 2020;12(9).
 124. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *Journal of inflammation (London, England)*. 2008;5:10.

125. Silberstein M. Vitamin D: A simpler alternative to tocilizumab for trial in COVID-19? Medical hypotheses. 2020;140:109767.
126. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2018;76(5):380-94.
127. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes care*. 2007;30(4):980-6.
128. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2013;8(6):e65835.
129. Sharifi A, Hosseinzadeh-Attar MJ, Vahedi H, Nedjat S. A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016;22(4):316-23.
130. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(38):15449-54.
131. Tabatabaeizadeh SA, Avan A. High Dose Supplementation of Vitamin D Affects Measures of Systemic Inflammation: Reductions in High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) Distribution. 2017;118(12):4317-22.
132. Wu CC, Chang JH, Chen CC, Su SB, Yang LK, Ma WY, et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2011;223(3):153-9.
133. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafson P, Aaby P, Lisse IM, et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(9):843-50.
134. Xia J, Shi L, Zhao L, Xu F. Impact of vitamin D supplementation on the outcome of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese medical journal*. 2014;127(17):3127-34.
135. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, Cunha BA, Mikhail M, Yeh J, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiology and infection*. 2009;137(10):1396-404.
136. Quraishi SA, De Pascale G, Needleman JS, Nakazawa H, Kaneki M, Bajwa EK, et al. Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Critical care medicine*. 2015;43(9):1928-37.
137. Leaf DE, Raed A, Donnino MW, Ginde AA, Waikar SS. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;190(5):533-41.
138. Lim JH, Ravikumar S, Wang YM, Thamboo TP, Ong L, Chen J, et al. Bimodal Influence of Vitamin D in Host Response to Systemic Candida Infection-Vitamin D Dose Matters. *The Journal of infectious diseases*. 2015;212(4):635-44.

139. Akbas EM, Gungor A, Ozcicek A, Akbas N, Askin S, Polat M. Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Archives of medical science : AMS*. 2016;12(4):721-7.
140. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. *Virus research*. 2020;289:198148.
141. Erkus E, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Duman TT, Savli H. Haemogram Parameters in Vitamin D Deficiency. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2018;28(10):779-82.
142. Grudet C, Wolkowitz OM, Mellon SH, Malm J, Reus VI, Brundin L, et al. Vitamin D and inflammation in major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2020;267:33-41.
143. Wang SY, Shen TT, Xi BL. Vitamin D affects the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. 2021;12(2):254-65.
144. Kara AV, Soylu YE. The relationship between vitamin D and inflammatory markers in maintenance hemodialysis patients. *International urology and nephrology*. 2019;51(9):1659-65.
145. Verdoia M, Nardin M, Rolla R, Negro F, Gioscia R, Afifeh AMS, et al. Association of lower vitamin D levels with inflammation and leucocytes parameters in patients with and without diabetes mellitus undergoing coronary angiography. *European journal of clinical investigation*. 2021;51(4):e13439.
146. Pimentel GD, Dela Vega MCM, Pichard C. Low vitamin D levels and increased neutrophil in patients admitted at ICU with COVID-19. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;44:466-8.
147. Villafuerte-Ledesma HM, Moragrega B, Castellón E, Luzón-Alonso M, García-Mena M. Association between vitamin D serum levels and inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Gaceta medica de Mexico*. 2020;156(6):509-15.
148. Infante M, Buoso A. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study. 2021:1-16.
149. Toraman A, Aras F, Hekimsoy Z, Kursat S. IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN PARATHYROID HORMONE AND NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO OR PLATELET LYMPHOCYTE RATIO? *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania : 2005)*. 2019;-5(1):96-101.
150. Mirchi E, Saghafi H, Gharehbeiglou M, Aghaali M, Rezaian Z, Ghaviahd M. Association Between 25-Hydroxyvitamin D Level and Inflammatory and Nutritional Factors in Hemodialysis and Peritoneal dialysis Patients in Qom, Iran. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10(4):205-12.
151. Barker T, Fulde G, Moulton B, Nadauld LD, Rhodes T. An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio associates with weight loss and cachexia in cancer. *Scientific reports*. 2020;10(1):7535.
152. Dagli M, Kutlucan A, Abusoglu S, Basturk A, Sozen M, Kutlucan L, et al. Evaluation of bone mineral density (BMD) and indicators of bone turnover in patients with hemophilia. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2018;18(2):206-10.

153. Eroglu S, Karatas G, Aziz V, Gursoy AF, Ozel S, Gulerman HC. Evaluation of bone mineral density and its associated factors in postpartum women. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2019;58(6):801-4.
154. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2008;14(12):Cr628-32.
155. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical endocrinology*. 2005;63(5):493-8.
156. Alemzadeh R, Kichler J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2012;10(6):422-9.
157. Yang PS, Liu CL, Liu TP, Chen HH, Wu CJ, Cheng SP. Parathyroidectomy decreases neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *The Journal of surgical research*. 2018;224:169-75.
158. Zeren S, Yaylak F, Ozbay I, Bayhan Z. Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Parathyroid Adenoma Size in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *International surgery*. 2015;100(7-8):1185-9.
159. Lam HB, Yang PS, Chien MN, Lee JJ, Chao LF, Cheng SP. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Archives of medical science : AMS*. 2019;15(4):880-6.
160. Alakuş H, Göksu M. Does Parathyroidectomy Affect the Neutrophil/Lymphocyte Ratio, a Systemic Inflammatory Marker? *Cureus*. 2021;13(3):e13708.
161. Fisher A, Sriksalanukul W, Fisher L, Smith P. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. *International journal of medical sciences*. 2016;13(8):588-602.
162. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2013;17(3):391-6.