

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİNE BAŞVURAN 20-40 YAŞLARI ARASINDAKİ
BİREYLERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
DÜŞÜK VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN OSTEOMALAZİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. NURKAN YÜCE

UZMANLIK TEZİ

BOLU

2009

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİNE BAŞVURAN 20-40 YAŞLARI ARASINDAKİ
BİREYLERDE VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE
DÜŞÜK VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN OSTEOMALAZİ İLE
İLİŞKİSİ

Dr. NURKAN YÜCE

Danışman :
Yrd. Doç. Dr. Muhittin Ertilav

UZMANLIK TEZİ

BOLU
2009

TEŞEKKÜR

Çalışmamda büyük emeği geçen ve eğitimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocamız ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet SOY'a, üzerimde büyük emeği geçmiş eski Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Harika Çelebi'ye, ihtisas süresince ve tezimin hazırlamasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Muhittin Ertılav, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarım Doç. Dr. Ali Tamer, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kanat, Yrd. Doç. Dr. Güler Bugdaycı'ya, tezimin laboratuvar çalışmasında yardımlarını esirgemeyen biyokimya çalışanlarına ve tezde kullanılan tez kitleri için destek sağlayan Servier firmasına teşekkürlerimi sunarım.

Bana bu zorlu dönemde gösterdiği sabrı ve yardımlarından dolayı eşime ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 D vitamini.....	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2 Yapısı	2
2.1.3 Derideki Sentezi.....	2
2.1.4 D vitamin'inin besinlerle alınması.....	3
2.1.5 D vitamin Emilimi, Taşınması ve Depolanması	3
2.1.6 D vitamininin karaciğerdeki metabolizma ve katabolizması.....	4
2.1.7 D vitaminin böbrekteki metabolizma ve katabolizması.....	5
2.2 D vitamininin Fonksiyonları	6
2.2.1 İntestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	6

2.2.2 Kemik Üzerindeki Etkisi.....	7
2.2.3 Diğer Etkileri.....	8
2.2.4 Kalsiyum Emilimine Etkileri.....	9
2.2.5 Intestinal Fosfat Emilimi Üzerine Etkileri	9
2.2.6 PTH Üzerine Etkileri	10
2.3 D vitamini Eksikliği.....	11
2.3.1 D vitamini Eksikliğine Neden Olan Risk Faktörleri	11
2.3.2 Vitamin D Beslenme ve Metabolizma Bozukluklarının Patofizyolojisi....	11
2.3.3 Besinlerle Alımda Yetersizlik.....	12
2.3.4 Deride Yapımın Yetersizliği.....	15
2.3.5 D vitamin Malabsorbsiyonu	16
2.4 D vitamininin Artmış Kaybı.....	16
2.4.1 Metabolizmada Artış.....	16
2.4.1 Enterohepatik Dolaşım Bozulması.....	16
2.5 D vitamininin 25 Hidroksilasyonundaki Bozukluk	17
2.5.1 Karaciğer Hastalıkları.....	17
2.5.2 25 Hidroksilazdaki Kalıtsal Mutasyon.....	17
2.5.3 İzoniazid Kullanımı.....	17
2.6 D vitamini 1 α Hidroksilasyonundaki Bozukluk	18
2.6.1 Kronik Renal Yetmezlik.....	18
2.6.2 Ketakanazol Kullanımı.....	18
2.6.3 1 α Hidroksilaz Gen Mutasyonuna Bağlı Kalsitriol Eksikliği	18

2.6.4 Onkolojik Hastalıklar Sırasında Görülen Kalsitirol Eksikliği	18
2.6.5 X'e Bağlı Hipofosfatemik Rikets.....	19
2.7 Hedef Organ Direnci.....	19
2.7.1 D vitamin Bağımlı Rikets Tip2 (Reseptör-Postreseptör Direnci)	19
2.7.2 Fenitoin Kullanımı.....	19
2.8 D vitamin Eksikliğinin Sonuçları	20
2.8.1 Kalsiyum, Fosfor, Kas ve İskelet Sistemi Sonuçları	20
2.8.2 Kas ve İskelet Sistemi Dış Etkilerinin Sonuç.....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	30
3.1 Araştırmanın Yapıldığı Toplum	30
3.2 Seçilen Örneklem ve Örnekleme Biçimi.....	30
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri.....	30
3.4 Verilerin Toplanması	30
3.5 Laboratuar	32
3.6 Deneyin Yapılışı	32
3.7 Verilerin Değerlendirilmesi.....	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
7. KAYNAKLAR.....	52

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
PTH	Paratiroid hormon
UV	Ultraviyole Işını
25-OHD	25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol)
1,25-OHD	1,25 dihidroksiklokalsiferol (kalsitriol)
24,25-OHD	24,25 dihidroksivitamin
D	Kalsiferol
D2	Ergokalsiferol
D3	Kolekalsiferol

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 D vitamini Etki Mekanizması.....	6
Şekil 2.2 D vitamininin Diğer Etki Mekanizmaları	10
Şekil 4.1 PTH düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki.....	37
Şekil 4.2 Kalsiyum düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki	37
Şekil 4.3 D vitamin ile Ca ve P düzeyleri arasındaki ilişki	38

TABLolar

Tablo 2.1 D vitamin Eksikliği ve Direncine Yol Açan Durumlar	12
Tablo 2.2 Bazı Gıdalardaki D vitamin Miktarları.....	14
Tablo 2.3 Günlük Alınması Gereken D Vitamini Miktarı.....	14
Tablo 2.4 Osteomalazinin Laboratuvar Bulguları.....	23
Tablo 2.5 Osteomalazi Nedenleri.....	27
Tablo 3.1 D vitamin Düzeyini Etkileyen Hastalıklar ve İlaçlar.....	31
Tablo 4.1 Olgulardaki D vitamini Değerleri.....	34
Tablo 4.2 Kadın Olguların Giyim Tarzı İle D Vitamin İlişkisi.....	35
Tablo 4.3 Sigara Kullanımının D Vitamini Üzerine Etkisi	35
Tablo 4.4 Alkol Kullanımının D Vitamini Üzerine Etkisi.....	35
Tablo 4.5 Kas Ağrısı ile D Vitamini Arasındaki İlişki.....	36
Tablo 4.6 Kemik Ağrısı ile D Vitamini Arasındaki İlişki	36
Tablo 4.7 D Vitamini ile Cilt Rengi Arasındaki İlişki	36
Tablo 4.8 Olguların Biyokimyasal Parametre Değerleri	39

ÖZET

D vitamini, kemik ve mineral metabolizması için gerekli steroid hormondur. D vitaminin başlıca kaynakları diyet ve güneş maruziyetidir. Bu çalışmada Bolu yöresinde yaşayan erkeklerde ve kadınlarda kış ayında D vitamini düzeylerinin tespiti amaçlandı. 25-OHD düzeylerinin cinsiyet, giyim şekli, cilt rengi, beslenme durumu, vücut kitle indeksi, kas ve iskelet sistem semptomları, sigara, alkol kullanımı ile ilişkisi araştırıldı. Yaş ortalaması $28,944 \pm 6,004$ yıl (aralık 20~40), kadın ve erkek olarak toplam 178 olgu çalışmaya alındı. Olguların 52'si erkek, 126'sını kadın oluşturuyordu. Kadın hastalar geleneksel ve inanç durumlarına bağlı giyim tarzlarına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan kadın hastaların 57'si batılı giyim tarzı, 69'u elleri ve yüzleri hariç kapalı giyimli idi. Bu olguların çoğunluğu Bolu'nun yöresel giyim tarzı şeklindeydi.

Olgularda kış döneminde (Ocak, Şubat, Mart) 25-OHD vitamini düzeyleri çalışıldı. Bu aylarda ortalama serum 25-OHD vitamin düzeyi $20,19 \pm 09,27$ ng/ml, 25-OHD düzeyi düşük olan vakalarda $12,6 \pm 4,6$ ng/ml, 25-OHD düzeyi düşük olmayan vakalarda $27,9 \pm 5,9$ ng/ml, kapalı giyim tarzında olan 69 (%54,80) kadın hastanın 38'inde (%69,10) 25-OHD düzeyinde düşüklük, batılı giyim tarzı olan 57 (%45,20) olgunun 17'sinde (%30,90) düşüklük tespit edildi. İnanç ve geleneksel kıyafet kullanan bayanlarda anlamlı düşüklük tespit edildi. Hastaların günlük tükettiği besinlerle ilişkisi olmadığı tespit edildi. D vitamini eksikliği olan vakalarda osteomalazi bulgularına bakıldı, anlamlı ilişki bulunmadı. Sonuç olarak özellikle kışın D vitamin eksikliği önemli bir sağlık problemidir ve D vitamini takviyeli gıdaların tüketilmesi gereklidir.

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormon which needed for bone and mineral metabolism. Main sources of vitamin D are dietary intake and sun exposure. In this study winter season vitamin D levels of people who lives in Bolu is determined. The releation between 25-OHD levels and gender, skin color, diet, body mass index, gender, smoking, alcahol intake, muscle and skeleton system semptoms is examined. Total 178 people of which 52 men and 126 women, aged between 20 to 40 with mean age of $28,944 \pm 6,004$ is included in the study. Women are divided into two categories according to clothing style, 57 (%54,80) of them dressed in western style and 69 of them dressed in Bolu's traditional style which covers body entirely, except face and hands.

25-OHD vitamin levels are measured from january to march. Mean 25-OHD level of study population is $20,19 \pm 09,27$ ng/ml. 25-OHD level is found as $12,6 \pm 4,6$ ng/ml for the people with vitamin D defficiency and as $27,9 \pm 5,9$ ng/m for the people with normal 25-OHD level.

Prevalence of 25-OHD defficiency is found as 38 (%69,10) for the women with traditional clothing style and 17 (%30,90) for the women with western clothing style. No relation between 25-OHD level and daily diet is found. Osteomalazia symptoms checked with the people having vitamin D defficiency and no correlation is found.

Vitamin D defficiency is an important problem during winter, diet with vitamin D fortified foods is suggested.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini özellikle kemik yapı üzerindeki etkileri nedeniyle önemli bir hormondur. D vitamini ihtiyacı besinlerle alınarak ve deride güneş ışınlarıyla sentez edilerek karşılanır. Deride D vitamini sentezini yaş, giyim tarzı, güneş kremi, güneşle direkt temas, gebelik, ciltte melanin miktarı, güneşlenme saati, coğrafi konum, güneş ışınlarının gelme açısı gibi bir çok faktör etkilemektedir.

Dolaşımda D vitamininin en büyük kısmı 25-OHD vitamini olup kas ve yağda depolanmış vitamin ile bir denge içindedir. Çok büyük bir dağılım volümü olan 25-OHD vitamini hem endojen hem ekzojen kaynaklı D vitamininden köken aldığı için vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgiyi verir. Örneğin kısa süreli güneşlenme ile 1,25-OHD vitamini düzeyleri arttığı halde, çok daha geniş havuzu olan 25-OHD vitamin düzeyleri bundan hemen hemen hiç etkilenmez. Bu nedenle mineral metabolizması hastalıklarında 25-OHD vitamin ölçümleri bize asıl bilgiyi sağlar.

D vitamini eksikliği kas iskelet sistem ile ilgili semptomlara neden olmakta ve bu durum bazı kas iskelet sistemi hastalıkları ile karışıklığa neden olmaktadır. Osteomalazinin fibromiyalji, polimiyalji romatika, romatoid artrit, yaygın idiyopatik iskelet hiperostozu, multiple myelom, metastatik kemik hastalığı gibi hastalıkları taklit eden semptom ve bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

D vitamini eksikliği osteomalazi, osteoporozda kemik fraktür riskini artırma gibi morbidite ve sağlık harcamalarını arttıran problemlere neden olduğu için çoğu zaman tıbbi araştırmalara konu olmuştur. Ülkemizde de İstanbul Üniversitesi, Çukurova Üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi gibi yerlerde bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Yöremizde bu konuyla ilgili yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Bolu ve civarında yaşayan sağlıklı kadın ve erkek olgularda 25-OHD düzeylerinin giyim tarzı, cilt rengi, beslenme durumu, güneşlenme durumu açısından değerlendirilmesi, D vitamini eksikliği düzeyininin saptanması ve

nonspesifik kas ve iskelet sistemi ile ilgili semptomları olan vakalarda osteomalazi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 D vitamini

2.1.1 Tarihçe

D vitamini ilişkili hastalık ilk defa 1651 yılında Glisson tarafından rikets tanımlaması olarak yapılmıştır. Endüstrileşme döneminde İngiltere’de oldukça yaygın görülmüştür. Yirminci yüzyılda ilk olarak güneş ışığının yetersizliği ve rikets arasında ilişki tanımlanmıştır. 1920 yıllarında rikets güneş ışığı ile tedavi edilmiştir (1).

2.1.2 Yapısı

Aktif D vitamini vücutta sentez edilmesi, uzak dokularda reseptör aracılığıyla etki göstermesi ve feedback etkisinin olması nedeniyle steroid yapıda hormona benzemektedir. D vitaminleri yapıca kolesterole benzemektedir (2). Kimyasal olarak sekosteroidlerde kolesteroldeki B halkası dağılmış, B halkasının 9. ve 10. karbon atomları arasındaki bağ yapısı bozulmuş ve A halkası da yer değiştirmiştir (3,4). D vitamini terimi ergokalsiferolü (D_2) ve kolekalsiferolü (D_3) kapsar (3,4). Ergokalsiferol vitamini ve kolekalsiferol vitamini birbirlerinden yan zincir yapılarındaki farklılık nedeniyle ayrılırlar (5).

2.1.3 Derideki Sentezi

D_3 vitamini dünya yüzeyine ulaşan en kısa dalga boylu solar ultraviyole ışığın enerjisi ile (300-320 nm), deride 7 hidrokoesterolden fotokimyasal dönüşümle meydana gelir. İnsan derisinin epidermis ve dermisinde 7 hidrokoesterol mevcuttur. UV ışık enerjisi ile 7 dehidrokoesterolden fotokimyasal dönüşümle meydana gelen proD vitamin, ısı bağımlı bir işlemle D_3 vitaminine dönüşür (6). Deride D vitamini sentezi 30 dakikalık ultraviyole ışık enerjisiyle plato değere ulaşır (7). D_3 vitaminin endojen yapımının 10~100 $\mu\text{gr/gün}$ kadar olduğu bildirilmektedir (8). D_2 vitamini

bitkilerde ergosterolden meydana gelir. Ergosterolün de ısıya ve ışığa maruziyeti 7 hidrosteroldekine benzer seri reaksiyonların oluşumuna neden olur (5). Derideki D vitamin sentezi, insandaki ve çoğu vertebralıdaki önemli bir D vitamini kaynağıdır (9). D vitamini'nin %90'dan fazlasının deride sentezlendiği, sadece çok küçük bir yüzdesinin doğal gıdalarla alındığı bildirilmektedir (10).

2.1.4 D vitamin'inin besinlerle alınması

Yağlı balık, balık yağı, yumurta, karaciğer ve süt dışında çok az doğal gıdada bulunur. Tahılların, meyvelerin içerdiği D vitamin miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Bitkilerdeki ergosterolün iridasyonu sonucu oluştuğu bilinen D₂ vitamini, morina balığı gibi bazı balıkların karaciğerinde bol miktarda bulunur (1). D₂ vitamininin tedavi amacıyla da kullanıldığı bildirilmektedir (11). Kutuplarda gecelerin aylarca sürmesine, insanların çok fazla giyinmelerine ve derilerinin keratin tabakasının kalın olmasına karşılık osteomalazi oluşmaz. Bunun nedeni burada yaşayan insanların besinlerin önemli bir kısmını balıkların oluşturmasıdır (12). D₃ vitamini, deride oluşumu dışında sentetik olarak elde edilmektedir (11). İnsan ve inek sütü D vitamini için yeterli kaynaklar değildir (8). İnek sütündeki D vitamini içeriğinin, ineğin D vitamini durumuna bağlı olduğu, litresinde kış döneminde yaklaşık 4 IU, yaz döneminde ise 40 IU D vitamini bulunduğu bildirilmiştir. Hem D₂ vitamininin hem D₃ vitamininin diyet supplementi olarak kullanılabilen formları mevcuttur. İnfant formlarına, kahvaltılık tahıllara, pişmiş gıdalara, hamura, pirinçli yiyeceklere, katı ve sıvı yağlara, alkolsüz içeceklere ilave edilmektedir (13). Oral D₃ vitamin alımının aynı miktardaki D₂ vitamin alınımına göre %70 daha yüksek serum kalsidiol düzeyleri sağladığı bildirilmiştir (14).

2.1.5 D vitamin Emilimi, Taşınması ve Depolanması

D vitamin'inin %60-90'ı kolesterol ve diğer yağda çözünür sterollerinkine benzer bir metabolizma ile ince bağırsaktan emilir (5). Emilen D vitamini, lenfatik sisteme geçer ve şilomikronun yapısına katılır. Bu emilimi safra tuzları kolaylaştırır (10).

Emildikten sonra sistemik dolaşıma geçen D vitamini, kanda taşıyıcı tarafından taşınır (5). Bir α 2 glikoprotein olan ve transkalsiferin adı verilen bu taşıyıcının karaciğerde yapıldığı ve D vitamini ile beraber diğer iki metabolitini de taşıdığı bildirilmektedir (10,15).

D₃ vitamini yağ doksunda depolanmaktadır (5). Obezlerde D vitamini depolarının fazla olduğu ve kalsidiol düzeylerindeki mevsimsel varyasyonun zayıflara göre daha az saptandığı bildirilmektedir (16). D₃ vitamini azalan biyoyararlanımı nedeniyle obezlerin serum kalsidiol düzeyleri normal bireylere göre daha düşük ve serum parathormon (PTH) düzeyleri daha yüksek saptanmaktadır (17). İnsanlardaki D vitaminine ait deponun aylar ve hatta yıllar boyu dayanabildiği bildirilmektedir (18).

2.1.6 D vitamininin karaciğerdeki metobolizma ve katabolizması

D₂ vitamini ve D₃ vitamini benzer yolla metabolizma olurlar (2). Besinlerle alınan D vitamini karaciğer tarafından hızlıca alınmaktadır. Deride sentezlenen D vitaminin kana daha yavaş geçtiği, dolayısıyla karaciğer tarafından alımının daha yavaş gerçekleştiği bildirilmektedir. Bu nedenle deride sentezlenen D vitaminin büyük kısmı karaciğerin inaktive edici metobolizmasından korunmuş olur. Bu sayede sürekli ve uzun süreli kalsidiol yapımı sağlanır ve güneş ışığına aralıklı maruziyette bile bu metabolitin plazma konsantrasyonu korunur (6). D vitamini karaciğer mikrozomal P450 sisteminde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla gerçekleşen 25 hidroksilasyon sonucu kalsidiale dönüşür (5,18).

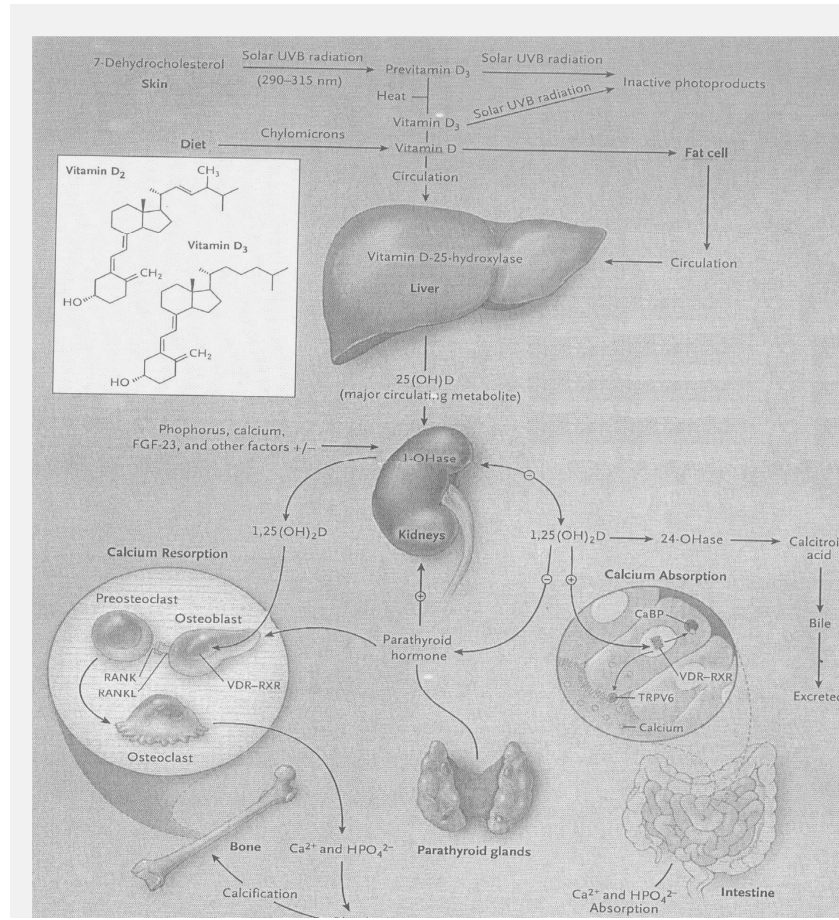
Kalsidiolün D vitamini üzerine hafif derecede negatif feedback etkisi vardır (27). Enzimin aktivitesi için magnezyum gerekmektedir (2). Memeli karaciğerinde anlamlı düzeyde depolanmayan kalsidiol hızla kana salınır (14). D vitamin metabolitlerine ait enterohepatik dolaşım bildirilmiştir (19). Kalsidiol 1 α , 24. ve 26. pozisyonlarda hidroksile olabilir (5). Kalsidiolün bir kısmı sitokrom P450 içeren 5-OHD-24 hidroksilaz enzimi ile 24,25-(OH)₂ D'ye dönüşerek inaktive olur (20). Serum kalsidiol düzeyi epidermisin maruz kaldığı güneş ışığı ve diyetle alınan D vitamin miktarını yakın olarak yansıtmaktadır (7). Vücuttaki kalsidiolün yaklaşık yarısı dolaşımda transkalsiferine bağlı olarak taşınırken geri kalanın büyük kısmı

hücrelerin içinde bulunur. Sitozolde de kalsidiol bağlayıcı proteinler mevcuttur (5). D vitaminin sadece %1-3'ü kanda serbest haldedir (10). Kalsidiolün fizyolojik aktivitesi zayıftır ancak dolaşımdaki düzeyi, kalsitriol olarak da adlandırılan, 1,25-OHD'den 500-1000 kat daha fazladır (15,21). Bu nedenle D vitamin aktivitesinin %55-90'ı kalsidiol tarafından sağlanmaktadır (21). Transkalsiferin adlı taşıyıcı proteine bağlı kalsidiolün yarı ömrü yaklaşık 15 gündür. Yarı ömrü uzun kalsidiol, organizmadaki D vitamin durumunu en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilir (2,15,22).

2.1.7 D vitaminin böbrekteki metabolizma ve katabolizması

Kalsidiolün inaktive olmayan bir bölümü böbrek proximal tübül hücrelerine alınır (23). İkinci reaksiyon mitokandriyal sitokrom P450 enzimi olan 25-OHD 1 α hidroksilazın etkisiyle proximal tübülde gerçekleşir (20,24). Meydana gelen son ürün kalsitriol, D vitamini fonksiyon gördüğü hedef hücrelere gönderilmek üzere kana verilir (23). Kalsitriol, aktif olan moleküldür (25). 1 α hidroksilaz aktivitesi böbrek dışında plasenta ve granülomatöz dokuda da mevcuttur (5). Kalsitriolün böbrek dışı dokularda sentezlenmesinin önemi bilinmemekle birlikte, bu doku ve hücrelerin hormon üretiminin yanında otokrin rolü olan ve reseptörlerin bulunduğu hedef hücreler olarak da bilinirler (26). Bu reaksiyonda düzenleyici rol oynayan faktörler PTH, Ca, P, kalsitriolün kendisi ve çeşitli hormonlardır (26). Hipokalsemi ve buna ikincil PTH artışı ile hipofosfatemide kalsitriol yapımını uyarır (15). Yüksek miktarda P alımı ise kalsitriolü azaltır. Büyüme hormonu, insülin ve östrojen gibi çeşitli hormonlar da bu dönüşümde aktif hormon yapımını artırma yönünde düzenleyici rol oynarlar. 25-OHD 24 hidroksilaz enziminin sadece kalsidiol metabolizmasında kullanılmadığı, kalsitriolün 24 hidroksilasyonunda da kullanıldığı gösterilmiştir (18). 24,25-OHD yapımı kalsitriol ile artarken, kalsitriolün kendisi negatif feedback etkiyle aktif hormon yapımını azaltır. Enzim sistemi moleküler oksijen, magnezyum nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH), demir sülfür protein ve ferrodoksin redüktaza gereksinim duyar (5). Kalsitriol lipidde çözünür bir madde olduğundan, hedef hücrenin dış membranından gerçek sitoplazmadaki reseptörüne bağlanır. Hormon reseptör kompleksi daha sonra nükleusa taşınır (15). Bu kompleks D vitamini hücresel fonksiyonlarını gerçekleştiren proteinleri kodlayan,

spesifik messenger ribonukleik asit (RNA) transkripsiyonunu indükler (23). Kalsitriolün mevsimsel değişim göstermediği bilinmektedir (27). Serum kalsitriol düzeyleri D vitamin yetersizliğinde gelişen hiperparatiroidizm nedeniyle yüksek saptanabilmekte ve vitamin durumu değerlendirmede değerli bir gösterge olarak kabul edilmemektedir (4,7).



Şekil 2.1 D vitamini Etki Mekanizması

2.2 D vitamininin Fonksiyonları

2.2.1 İntestinal Sistem Üzerine Etkisi

Kalsitriol Ca'un proksimal ince barsak hücrelerince emilimini artırır (15,28). Bunu ince barsak hücreleri üzerine etki ederek yapımını sağladığı Ca bağlayıcı protein aracılığıyla gerçekleştirir (10). Ca'un hücredeki aktif transportundan sorumlu

olan bu protein kalbindin olarak adlandırılmaktadır (10,29). D vitamin yokluğunda Ca Emilimi %10-15 dolayındayken, D vitaminin etkisiyle %30-80'e çıkar (2). İntestinal P transportu aktif D vitaminine daha az bağımlı olduğundan D vitamin eksikliğinde P emilimindeki azalma göreceli olarak daha azdır (4). Kalsitriolün barsaktan Ca emilimini arttırmadaki gücü kalsidiolden 125-400 kat fazladır. Ancak dolaşımdaki D vitamin aktivitesinin %55-90'ı kalsidiol tarafından sağlandığından, serum kalsidiol düzeylerinin intestinal Ca emilimini daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (21).

2.2.2 Kemik Üzerindeki Etkisi

Kalsitriolün kemikteki primer hedef hücreleri yeni kemik oluşumundan sorumlu olan osteoblastlardır (4,8). Kalsitriolün reseptör bağımlı etkileriyle osteoblastların proliferasyonu, Alkaline fosfataz (ALP) yapımı ve osteokalsin sentezinin stimülasyonu sağlanır (4,10,30). Osteoblastlarda kalsitriolün etkisiyle yapılan ALP'nin serum düzeyi, kemik yapımında artar. ALP'nin P gruplarını ayırarak mineralizasyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir (8). Osteokalsin bir kemik proteindir (4). Osteokalsin bir gen bağlayıcısındaki D vitamin uyumlu bölgenin kalsitriol reseptör kompleksine bağlanması ve osteoblastlardaki kalsitriol aktivasyonu ile osteokalsin sentezini indüklenir (31). Osteokalsinin mineralizasyonu başlatmada önemli rol oynadığı bildirilmektedir (8). Başlıca bulunduğu yer kemik matrikstir ancak plazma osteokalsinin çoğu, kemik matriks rezorbsiyonundan ziyade yeni sentez edilen osteokalsin miktarıyla orantılı olarak dolaşıma salınır. Bu yüzden plazma osteokalsin düzeylerinin kemik yapımını doku düzeyinde yansıttığı ifade edilmektedir (4). Kalsitriol güçlü bir kemik rezorbe edici faktör olarak da bilinmektedir (10). Osteoblastlar kalsitriol için reseptörlere sahipken osteoklastlar sahip değildir. Osteoblastlar PTH'a ve kalsitriole yanıt olarak prostaglandinler, transforming growth faktör B(TGF B) ve interleukin1(IL1) gibi osteoklast aktivitesini uyarıcı faktör açığa çıkarırlar (8). D vitamini öncüllerin fonksiyonel osteoklastlara doğru farklılaşmasını sağlayarak matür osteoklast havuzunu artırır (26). Kalsitriol ayrıca, intestinal Ca emilimini artırarak iyonize Ca ve P'un kemik matrikste yeterli konsantrasyona ulaşmasını ve osteoidin düzgün kalsifikasyonunu sağlar (8,10).

2.2.3 Diğer Etkileri

D vitamin reseptörlerinin 30'dan fazla dokuda bulunduğu ve 200 gende hedefi olduğu bildirilmektedir (7,32,2,3). D vitamin hedef genlerinin aktivasyonu, D vitamin reseptör (VDR) adı verilen özel bir nükleer reseptör proteinine ihtiyaç duyar. Bu genlerin promotor bölgelerindeki yanıt elemanları adı verilen spesifik deoksiribonukleik asit zincirlerine, VDR proteinin bağlanmasıyla hedef genlerde düzelmeler olur (18). Invitro çalışmalarda kalsitriolün çeşitli hücrelerde proliferasyonu inhibe ettiği ve differansiasyonu ilettiği gösterilmiştir (23). Kalsitriolün proliferasyon ve diferansiasyon üzerine olan etkileri hem normal hem de malign hücrelerde görülmektedir (26). Paratiroid bezinde, derinin keratinositlerinde, immün sisteminin T hücreleri ve makrofajlarında, pankreasın adacık hücrelerinde ve over hücrelerinde fonksiyonlarının olduğu bilinmektedir (18). Kalsitriol, lenfositler üzerine direkt etki gösterir (15). İstirahattaki lenfositlerde kalsitriol reseptörleri yoktur ancak lenfositlerin aktivasyonu bu reseptörlerin açığa çıkmasını sağlar. Kalsitriol ile karşılaşan makrofaj ve lenfositlerin Class II Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) antijen ekspresyonları, lizozim ve IL-1 yapımları ve fagositik aktiviteleri artar. Kalsitriol, IL-2 yapımının ve T hücrelerin proliferasyonun güçlü bir inhibitörüdür. Kalsitriol, B lenfositlerinin immünglobulin sentezini, T helper hücrelerin proliferasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Kalsitriol B lenfositlerinin immünglobulin sentezini, T helper hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek engeller. D vitamin eksikliği olan çocuklarda sık infeksiyon görülmesi bu görüşleri destekler niteliktedir (4). D vitamininin immün sistem üzerindeki rolünün gösterilmesi, kalsitriol analoglarının otoimmün hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanabilirliğini gündeme getirmiştir (18). D vitamini sadece sistemik Ca homeostazisinde değil, aynı zamanda çeşitli dokularda hücre içi kalsiyum homeostazisinde de rol oynamaktadır (7). Kalsitriolün çoğu biyolojik etkisi hücre içi reseptörler yoluyla gerçekleşmektedir. Reseptör pozitif hücreler dışında, reseptör negatif hücrelerde de hücre içi Ca konsantrasyonunu hızla arttırdığı ve fosfoinozitol metabolizmasını değiştirdiği öne sürülmektedir. Ancak bu reseptörden bağımsız etkinin fizyolojik rolü henüz aydınlatılamamıştır (4). D vitamini kas dokusu üzerindeki moleküler mekanizmalarının genomik olan ve olmayan etkiler şeklinde sınıflandırıldığı bildirilmektedir. Genomik etkiler kalsitriolün nükleer reseptörüne

bağlanması ve bu şekilde mesenger RNA'nın gen transkripsiyonunda ve protein sentezinde meydana getirdiği değişiklikler ile açıklanmaktadır. D vitamininin genomik olmayan etkileri hızlıdır ve membran bağlı VDR ile sağlanır (33). D vitamin reseptörlerinin polimorfizmleri endonükleaz Bmsl, Apa I, taq ve Fok I sınır bölgeleri için tanımlanmıştır (7).

2.2.4 Kalsiyum Emilimine Etkileri

D vitaminin klasik etkileri barsak, kemik ve böbrekte görülür. D vitaminin en önemli iki etkisi intestinal Ca emilimini arttırması ve kemikte mineral metabolizmasını düzenlemesidir.

Diyetteki kalsiyumun azalması ile serum kalsiyumunda hafif bir düşme görülür. Buna yanıt olarak derhal PTH düzeylerinde bir artış görülür ve 1,25-OHD sentezi uyarılır. İnce barsaktaki 1,25-OHD reseptörleri, direkt olarak 1,25-OHD etkisi ile artar. 1,25-OHD'nin önemli etkisi barsaklar üzerinde görülür. İntestinal epitelden kalsiyum emilimini artırarak mineral metabolizmasının düzenlenmesini sağlar (34). İntestinal kalsiyum emilimi azaldığında 1,25-OHD osteoblastlara bağlanır, osteoklastların aktivitesini arttırır ve iskelet sisteminden kalsiyum serbestleşmesine neden olur (35). D vitamini eksikliği olan hayvanlara 1,25-OHD uygulandıktan yaklaşık iki saat sonra barsaktan kalsiyum emiliminin arttığı gözlenir. 1,25-OHD başka bir mekanizma ile ince ve kalın barsaklardan fosfor ve magnezyum emilimini arttırır. Kalsiyum transportunun 1,25-OHD tarafından uyarılışı bifaziktir. 1,25-OHD verildikten altı saat sonraki ilk fazda emilim artarken, ikinci faz 24-48 saatte zirveye ulaşır ve kalsiyum transportu günlerce devam eder. 1,25-OHD rezistansı (direnci) olan hastalarda ağır osteomalazi meydana gelmekte ve bunların kemik lezyonları ancak kalsiyum infüzyonları ile düzeltilebilmektedir (36).

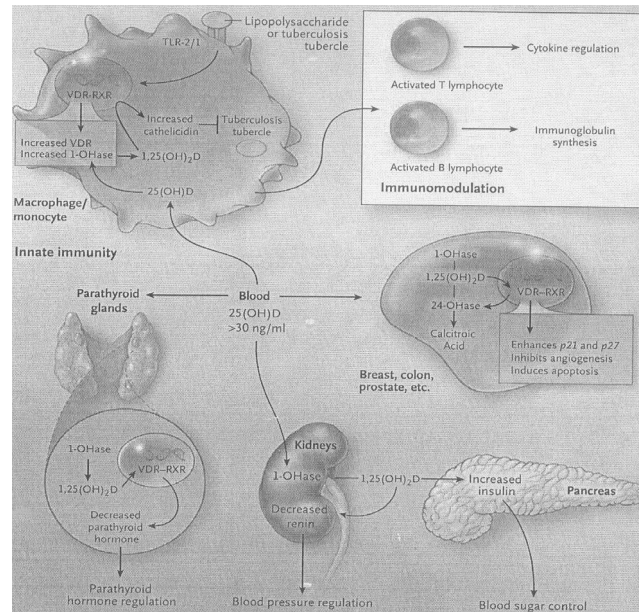
2.2.5 İntestinal Fosfat Emilimi Üzerine Etkileri

Fosfat esas olarak pasif yolla, az bir kısmı da aktif transportla emilir. 1,25-OHD böbrekten fosfor emilimini arttırdığı ileri sürülse de fizyolojik şartlarda D vitamininin böbrek fosfor hemeostazına etki ettiği şüphelidir. Hatta kronik 1,25-OHD uygulamalarında barsaktan fosfor emilimi arttığı için proximal tubulustan

fosfor Emilimi kompensatris bir mekanizma ile baskılanır. Yüksek dozlarda D vitamini muhtemelen sodyumla eşleşmiş fosfor taşıyıcısını aktive etmek suretiyle fosfor Emilimini arttırmaktadır. Bununla beraber D vitaminine bağımlı fosfat Emilimi düşük olduğundan, D vitamini eksikliğinde, fosfor düzeyleri kalsiyum kadar değişiklik göstermez. Osteomalaziye eşlik eden hipofosfatemi, daha çok meydana gelen ikincil hiperparatiroidinin böbrek fosfat eşliğini değiştirmesinden kaynaklanmaktadır (37).

2.2.6 PTH Üzerine Etkileri

1,25-OHD vitamini, PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25-OHD arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Paratiroid bezler üzerinde D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein, 1,25-OHD reseptörleri bulunmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz 1,25-OHD verilmesiyle PTH baskılanmaktadır. 1,25-OHD'nin iki yönlü etkisi vardır: 1,25-OHD hem kalsiyumu arttırarak hem dolaylı hem de dolaysız olarak PTH salınımını baskılamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde 1,25-OHD daha çok direkt etkisinden yararlanılmak üzere uygulanmakta ancak sıklıkla hiperkalsemiye yol açmaktadır. Bu nedenle 1,25-OHD'nin hiperkalsemi yapmayan ama PTH'nu baskılayan analoglarından faydalanma yoluna gidilmektedir (38).



Şekil 2.2 D vitamininin Diğer Etki Mekanizmaları

2.3 D vitamini Eksikliği

2.3.1 D vitamini Eksikliğine Neden Olan Risk Faktörleri

D vitamin eksikliği için risk faktörleri; yaşanan enlem, prematür ve dismatür doğum, pigmente cilt, güneş koruyucu kullanmak, yetersiz güneş ışığına maruziyet, obezite, kötü beslenme, eşlik eden hastalıklar, medikal ilaç kullanımı, malbasorbsiyon durumları ve cilt yaşıdır (yaşlanmış cilt genç cilde göre daha düşük D vitamini üretir) (35, 1, 2, 3, 4). Rikets yaklaşık olarak 190 büyük ülkede yüksek oranda görülür. D vitamin yetersizliğinin sıklığı ileri yaşlarda özellikle huzur ve bakım evlerinde kalanlarda ve kalça kırığı olan yaşlılarda erişkinlere göre daha çok görülmektedir (28, 8,9). D vitamin eksikliğinin sıklığı Avrupa’da, Asya, Avusturalya ve USA’a göre daha sık görülmektedir. Avrupa’daki yüksek serum 25-OHD düzeylerinin enlemle ilişkisi vardır (28,8,9). En yüksek 25-OHD düzeyleri İskandinav ülkelerinde görülürken en düşük seviyeler güney Avrupa’da görülmektedir. Kuzey ülkelerinde bu durum yüksek güneş ışığı, açık cilt rengi ve multivitamin kullanımından kaynaklanabilir. Çevresi karayla kapalı ülkelerde gölgede kalma alışkanlığı ve koyu cilt renginden kaynaklanabilir.

D vitamin eksikliği sıklığı kurumlaşmış yerlerde özellikle bakım evlerinde kalan yaşlılarda %75’den fazladır (28,7). Afro-Amerikalılarda, yüksek cilt pigmentasyonu UV ışığını daha etkisiz hale getirmektedir (28,7).

2.3.2 Vitamin D Beslenme ve Metabolizma Bozukluklarının Patofizyolojisi

D vitamin eksikliği, D vitaminin deride yetersiz üretimi, diyetle yetersiz alımı yada diyetle alınan D vitaminin ince barsaklardan yeterli emilmesine bağlı olarak gelişir. D vitamin direnci ise D vitamin etkisini antogonize ederek ilaç kullanımı, D vitamini metabolizmasında bozukluk veya D vitamin reseptörlerinde eksiklik ya da bozukluğa bağlıdır (39). D vitamin eksikliği sonucunda iyon mineral metabolizması bozulur ve PTH salınımı artar. Sonuçta çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi gibi iskelet mineralizasyon bozuklukları ortaya çıkar. D vitamin eksikliğine bağlı kalsiyumun barsaktan emilimi azalır ve hipokalsemi gelişir. Sonrasında PTH salınımı

artarak kemikten kalsiyum serbestleştirir ve böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Böylelikle çoğu hastada normal ya da düşük normal kalsiyum seviyeleri bulunur (tedavi edilmemiş geç D vitamin eksikliğinde ciddi hipokalsemi gelişir). Hipofosfatemi hipokalsemiden daha belirgindir. Özellikle erken evrede intestinal emilimi azalmıştır. PTH salınımındaki artış, hipokalsemiyi azaltmada kısmen etkili olmasına rağmen fosforun renal tübüler reabsorbsiyonunu azaltarak üriner atılımına neden olur. Bu etki hipofosfateminin önemli sebebidir (40).

Tablo 2.1 D vitamin Eksikliği ve Direncine Yol Açan Durumlar

D vitamin eksikliği	1-α hidroksilasyonda bozulma
Deride sentezlenmesinde bozukluk	Renal yetmezlik
Diyetteki eksiklik	Ketakonazol
Malabsorbsiyon	D vitamin bağımlı rikets tip 1
	Onkojenik rikets
D vitaminiinin artmış kaybı	X'e bağılı hipofosfatemik rikets
Metabolizmada artış	
Enterohepatik dolaşım bozukluğu	
25-hidroksilasyonda bozulma	Hedef organ direnci
Karaciğer hastalığı	D vitamin bağımlı rikets tip 2
25 hidroksilasyonda kalıtsal mutasyon	Fenitoin
İzoniazid	

2.3.3 Besinlerle Alımda Yetersizlik

Günlük D vitamini alımının ne olması gerektiği konusunda görüş farklılıkları vardır. Bunun sebebi güneş ışınlarına maruz kalmakla vücutta vitamin D sentezinin mümkün olmasıdır. Şimdiye kadar doğumdan ilk altı aya kadar 200 İÜ, altı aydan 24 yaşına kadar 300 İÜ, 24 yaşından sonra 400 İÜ D vitamini alımının yeterli olacağı kabul edilmektedir. Bu miktar kişinin yeterince güneş ışığına maruz kaldığı varsayılarak önerilmektedir. Buna karşılık üç ay kadar deniz üstüne hiç çıkmayan denizaltı personeline 600 İÜ/gün dozunda D vitamini bile, yeterli kan 25-OHD vitamini düzeyleri sağlayamamaktadır (41). D vitamin düzeyleri az sayıda gıdada

yeterli seviye ulaşmaktadır. Bunlardan biri olan yağlı balıkların karaciğerleri önemli ölçüde D vitamini içerdiği için, örneğin morina karaciğeri riketsin tedavisinde kullanılmıştır (42). Yumurta sarısı, somon, uskumru, tuna, köpek balıklarında ve morinanın karaciğerinde D vitamin düzeyleri yüksektir. Süt ürünlerinde tabii olarak bulunan D vitamin miktarı çok düşüktür. İnek ve insan sütünün D vitamin için yeterli kaynaklar olmadığı bildirilmektedir (8). Güneş ışığından yeterince yararlanamayan bireylerde D vitamini ile güçlendirilmemiş diyet, D vitamin yetersizliğinin gelişimini önleyememektedir (8). Birçok gelişmekte olan ülkede, vitamin bakımından zengin gıdalardan D vitamini elde edilmekte veya gıdalar D vitamini açısından zenginleştirilmektedir . Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde 250 cc süte 10µg (400ü) D vitamini eklenmektedir. Gıdalara hem D₂ hem de D₃ vitamini eklenebilir.

Günümüzde güneşe maruz kalma süresi ve beslenme şekli kişisel farklılıklar gösterdiğinden daha önce önerilen günlük D vitamin dozlarında (RDA) değişiklikler yapmak gerekmektedir. Günümüzde 'yeterli alım' olarak da tercüme edilebilecek AI (adequate intake) değerleri deneysel olarak belirlenmektedir. Bebeklerde (0-6 ay) yüz ve ellerin haftada iki saat güneşe maruz kalması raşitizmi önler. Hiç güneşe çıkarılmayanlarda 200İÜ D vitamini verilmelidir. Çocuklar (1-8 yaş) genellikle güneşe daha fazla maruz kaldıklarından 100 İÜ D vitamini alımı yeterlidir ama önerilen miktar 200 İÜ'den günümüzde AI değeri olarak 400 İÜ'ye çıkarılmıştır. Yetmiş yaş üzerindeki kişiler güneş ışığı ile fazla temas etmedikleri için deride D vitamin sentezi dört kat azaldığı için kemik yapımını artarken kırıklar azalmaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda günlük AI değeri eski RDA değerine göre üç kat artırılarak 600İÜ'ye çıkarılmıştır (43).

Tablo 2.2 Bazı Gıdalardaki D vitamin Miktarları

Hayvansal gıdalar		Balıklar	
	D vitamini miktarı (IU/100 gr)		D vitamini miktarı (IU/100 gr)
Biftek	13	Sardalya	1800
Karaciğer	20 ~ 40	Som	220 ~ 440
Anne sütü	0 ~10	Cod liver oil	30.000
İnek sütü	0,3 ~ 4	Karides	150
Tereyağı	35	Uskumru	400
Peynir	12		
Kaymak	50	Bitkisel gıdalar	
Yumurta Sarısı	20 ~100	Pancar	0,2
		Lahana	0,2

Tablo 2.3 Günlük Alınması Gereken D Vitamini Miktarı

Yaş	Önerilen Miktar	Ek gereken miktar
0-12 ay	200 IU	
1-18 yaş	400 IU	
19-50 yaş	200 IU	
51-70 yaş	400 IU	
>70 yaş	600 IU	
Bakım evleri		Evet, 400-1000IU
Gebelik	200 IU	
Gebelik (yetersiz güneş ışığı)	400 IU	
Emziren bayanlar	200 IU	Düşünülebilir
Anne sütü alan çocuklar	200 IU	
Anne sütü alan risk altındaki çocuklar (anne kapalı, koyu çilt renkli)		Evet, 400 IU ilk 12 ay için

2.3.4 Deride Yapımın Yetersizliği

D vitaminin deride üretilmesi UVB ışınının miktarına (enlem, mevsim, gün içindeki saat, bulutlanma), derinin güneşe maruz kaldığı süre ve cilt rengine bağlıdır (32). Mevsim, gün içerisinde güneşe maruz kalınan süre ve bulunan enlem vitamin D sentezini etkilemektedir (44). Güneş ışınlarının zirve açısı arttığında daha fazla ultraviyole B ışını ozon tabakasından emilir. Güneş ışınlarının geliş açısı oblik olunca, daha az ultraviyole B ışını dünya yüzeyine ulaşır (45). Bu durum kış mevsiminde 35 derece kuzey enlemin üstünde ve 35 derece güney enleminin altında kalan bölgelerde görülen D vitamin yetersizliğini açıklamaktadır (46). Deriye düşen uygun dalga boyundaki ultraviyole ışığın miktarını azaltan atmosfer kirliliğinin derideki D vitamin sentezini azalttığı bildirilmektedir (10). Bu nedenle hava kirliliğinin yüksek olduğu bölgelerde yaşayanlarda D vitamin eksikliği daha sık görülmektedir (47). D vitamin eksikliği, ekvator noktasından uzak ülkelerde yaşayan kişilerde sık görülmektedir (48). Pencere camı ultraviyole ışınlarını geçirmediğinden, cam arkasından güneşlenme D vitamin sentezini engeller (13). Örtünme yada güneşli ortamda bulunmama, güneş koruyucu kremlerin kullanılması D vitamin sentezini azaltmaktadır (10, 44). Haftada 30 dakika yada şapka kullanmaksızın giysilerle haftada iki saat güneşlenmenin D vitamin eksikliğini önlemede yeterli olabileceği bildirilmektedir (49). Deri pigmentasyonundaki artışın D3 vitamini yapımını azalttığı ve koyu tenli kişilerin D vitamin eksikliği gelişimi için risk altında oldukları ifade edilmektedir (50,51). Melanin pigmentasyonunun arttığı durumlarda D vitamin sentezini maksimum düzeye ulaştırmak için, güneşe maruz kalınan sürenin arttırılması gerekmektedir (7). Yaşlanma insan cildinin D vitamini üretme kapasitesini belirgin olarak etkiler (52). Yaşla deri kalınlığının azalması D vitamin eksikliğinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (16). Vitamin D düzeyleri, sınırlı güneş ışığıyla karşılaşma, diyetle yetersiz alım gibi diğer nedenlerle de yaşla azalmaktadır (53). Yaşlılarda, D vitaminindeki bu değişim kış aylarında daha belirgindir (48,3,4). Yeterli D vitamin alımı olsa da aklorhidri yaşlılarda sık görüldüğünden emilim olamamaktadır (48). Onbeş faktörlü güneş korucu kullanımı D vitamin sentezini %99 oranında azaltmaktadır (32).

2.3.5 D vitamin Malabsorbsiyonu

Yağ malabsorbsiyonu, malabsorbsiyon bağımlı kalsidiolün kaybını arttırarak enterohepatik dolaşımının bozulmasına bağlı olarak D vitamin kaybına neden olabilir (8). Malabsorbsiyonda saptanan D vitamin eksikliğinin, hasarlı mukozadan taşıyıcı proteinin kaybına bağlı olduğu öne sürülmektedir (19). İnce barsak rezeksiyonu sonrasında, kistik fibroziste, inflamatuvar barsak hastalığında, çölyak hastalığında ve bilier atrezide D vitamin eksikliği görülebildiği bildirilmiştir (4,54). Bu hastalıklarda D vitamin eksikliği; güneş ışığına maruziyetin, diyetle yetersiz alımın ve steatore ile birlikte olan malabsorbsiyonun ortak sonucu olarak görülmektedir (4).

2.4 D vitamininin Artmış Kaybı

2.4.1 Metabolizmada Artış

Fenobarbital ve fenitoin gibi antikonvulzan ilaçlar, hepatik sitokrom P450 enzim aktivitesini indükleyerek kalsidiolün daha az aktif olan metabolitlerine dönüşümünü arttıırırlar. Dolayısıyla kalsidiolün plazma konsantrasyonunu azaltırırlar (4).

Asya kökenlilerde görülen kalsidiol düzeylerindeki kronik düşüklüğün 24 hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği, dolayısıyla bu topluluklarda rikets sıklığının daha sık olduğu öne sürülmektedir (55).

2.4.1 Enterohepatik Dolaşım Bozulması

İnce barsak hastalıklarında, safra akımının engellediğinde durumlarda ve karaciğer hastalıklarında bozulan enterohepatik sirkülasyonun D vitamin yetersizliğinin ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmektedir (10,54).

2.5 D vitamininin 25 Hidroksilasyonundaki Bozukluk

2.5.1 Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer fonksiyonlardaki bozukluk 25 hidroksilasyonun yetersizliğine ve bozulmuş enterohepatik dolaşıma bağlı olarak D vitamin eksikliğine neden olabilir (63). D vitamin bağlayıcı proteinin karaciğerdeki proteinin karaciğerdeki yapımında azalma da kalsidiol ve kalsitriolün eksilmesine yol açabilir (4). D vitamini'nin hidroksillenmesi için gerekli enzimlere sahip olan yeterli doku yoksa, enzim aktiviteleri hormonal veya iyonik nedenler ile inhibe edilirse veya genetik hastalık nedeniyle enzim hastalıkları azalır yada bozulur ise aktivasyon hatalı olur. D vitamini hidroksilasyonu için gereğinden fazla enzim yoktur. Bu nedenle hepatik sirozlu hastada beraberinde yağ malabsorbsiyonuna neden olarak D vitamini eksikliği yaratacak bilier obstruksiyon olmadıkça, kalsidiol eksikliği pek görülmez (63). Karaciğer hastalığı olanlarda yeterli güneş ışığı alınmasının, D vitamin eksikliğinden korunmak için yeterli olacağı bildirilmektedir (4).

2.5.2 25 Hidroksilazdaki Kalıtsal Mutasyon

D vitamininin 25 hidroksilasyondaki bozukluk Nijeryalı iki kardeş ve bir Türk ailesinde gösterilmiştir (56,57). Olguların kalsidiol düzeyleri düşük, sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle kalsitriol düzeyleri normal olarak saptanmıştır. Tedavide yüksek dozlarda D vitaminine gereksinim duyulmuştur.

2.5.3 İzoniazid Kullanımı

D vitamininin 25 hidroksilasyonunu azaltarak D vitamin eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir (58).

2.6 D vitamini 1 α Hidroksilasyonundaki Bozukluk

2.6.1 Kronik Renal Yetmezlik

Kronik renal yetmezlik 1 α hidroksilasyonu bozarak, renal osteodistrofinin bir parçası halinde riketse neden olabilir (54). Renal bozukluk 25-OHD 1 α hidroksilaz enzim sisteminin fonksiyonunu azaltır. Fosfor retansiyonuna neden olur. P retansiyonu 1 α hidrokislaz enzimini inhibe eder. İlerlemiş renal yetmezlikte, ciddi ikincil hiperparatiroidizme rağmen serum kalsitriol düzeyleri düşük bulunmaktadır (8).

2.6.2 Ketakanazol Kullanımı

D vitamininin 1 α hidroksilasyonunu bozarak serum kalsitriol düzeyini azalttığı gösterilmiştir (58).

2.6.3 1 α Hidroksilaz Gen Mutasyonuna Bağlı Kalsitriol Eksikliği

Bu otozomal resesif geçiş kalıtılan ve nadir görülen hastalıktır. Hastaların kalsidiol düzeyleri normaldir ancak kalsitriol düzeyleri düşüktür (63). Bu durum, böbrekteki 1 α hidroksilaz akitvitesine ait gende meydana gelen bir mutasyondan kaynaklanmaktadır (24). Nütrisyonel riketse verilen dozlardaki D2 vitamini kalsidiale yanıt alınmaz. Fizyolojik dozlardaki kalsitirole ise yanıt alınabilmektedir (56).

2.6.4 Onkolojik Hastalıklar Sırasında Görülen Kalsitirol Eksikliği

Mezenjimal orijinli tümörlere bağlı hipofosfatemik rikets geliştiği bildirilmiştir. Daha çok el ve ayakların küçük kemikleri, nazal antrum, farinks gibi tespit edilmesi zor bölgelerde gelişen ve çoğunlukla benign olan bu tümörler, rikets gelişiminden birkaç yıl sonra belirgin hale gelebilirler. Tümör hücreleri renal tübüler P reabsorbsiyonunu inhibe eden bir faktörün ektopik üretimini sağlayarak, hipofosfatemiye ve hipofosfatüriye neden olurlar. P düzenleyici gen ürünü ayrıca kalsidiolün, kalsitirole dönüşümünü bozar. Olgularda kalsidiol düzeyleri normal,

kalsitriol düzeyleri ise düşük saptanır. Tümörün çıkarılması ile tablo hızla düzelir (27).

2.6.5 X'e Bağlı Hipofosfatemik Rikets

Nütrisyonel olmayan riketsin en sık görülen sebebidir. Kalsidiolün kalsitriole dönüşümünde ve P'un proksimal tübüler reabsorbsiyonunda defekt olduğu ifade edilmektedir. Normal bireylerde hipofosfatemiye yanıt olarak kalsitriol düzeyi artmaktadır. Etkilenen bireylerde ise 1 α hidroksilasyonundaki bozukluk nedeniyle serum kalsitriol düzeyleri artmamakta, normal veya düşük olarak saptanmaktadır. Sıklıkla X'e bağlı dominant geçişle birlikte sporodik ve otozomal resesif geçişler de bildirilmiştir (27). Alt ekstremitelerde deformiteleri, büyüme geriliği ve hipofosfatemi hastalığın klasik triadı olarak bilinir (54). Tedavide oral P desteği ve kalsitriol önerilmektedir (27).

2.7 Hedef Organ Direnci

2.7.1 D vitamin Bağımlı Rikets Tip2 (Reseptör-Postreseptör Direnci)

Nadir görülen bu hastalıkta kalsitriole karşı reseptör veya postreseptör düzeyde defekt geliştiği ve bu nedenle de hedef organ yanıtı olmadığı görüldüğü bildirilmektedir (4). Otozomal resesif olarak geçiş gösterir. Serum kalsitriol düzeyleri yüksektir ve fizyolojik dozlardaki D vitaminine yanıt alınamamaktadır. Metabolik kemik hastalığının genellikle iki yaşlarında, alopesinin ise yaşamın ilk aylarında belirginleştiği bildirilmiştir (54). Bu durum saçın büyürken fonksiyonel kalsitriol reseptörlerine direkt olarak ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (24). Alopesi, kemik hastalığının uygun tedavisine rağmen düzelmez. Tedavide yeterli kalsitriol konsantrasyonunu sağlamak için yüksek miktarlarda D vitamini ve analogları verilmeli ve Ca desteği yapılmalıdır (54).

2.7.2 Fenitoin Kullanımı

D vitamininin hepatik inaktivasyonunu arttırması dışında, kalsitriolün biyolojik direnci oluşturduğu bildirilmektedir (59).

2. 8 D vitamin Eksikliğinin Sonuçları

2.8.1 Kalsiyum, Fosfor, Kas ve İskelet Sistemi Sonuçları

D vitamini olmadan kalsiyum diyetle %10-15, fosfor %60 oranında emilmektedir (60,61,62,2-4). D vitamini olduğunda kalsiyumun emilimini %30-40, fosforun emilimini %80 oranında arttırmaktadır (60,61,62,63,2-4,13). D vitamin düzeyi 30 ng/ml altına düştüğünde, intestinal kalsiyum emiliminde önemli derecede düşme olur bu PTH düzeyinde artışla birliktedir (60,64,10-12,13). PTH düzeyi osteoblast aktivasyonunu başlatarak, preosteoklastların matur osteoklastlara dönüşümünü sağlar (60,1-3). Osteoklastlar, kemikte mineralize kollojen matriksin çözülmesini sağlayarak, osteopeni, osteoporoz ve kırıklarda artışa neden olur (60,7,8,11,16,21). PTH düzeyi maksimum düzeyde uyarıldığında ikincil hiperparatiroidizme neden olur (60,65,7-9). PTH, hipofosfatüri normal veya düşük fosfor seviyelerine sebep olur. Yetersiz kalsiyum ve fosfor üretimine bağlı mineralize kollejen matrix azalarak, çocuklarda klasik rikets bulguları (60,66,1,28) ve erişkinlerde osteomalazi, osteoporoz ile sonuçlanır (60,67,7,38). D vitamin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olarak gelişen kalsiyum düzeylerindeki düşüklük osteoid dokuda mineralizasyon bozukluğu yaparak kemik ağrısı ve kırığa neden olur (35). Osteoporozun kemik ağrısı ile ilişkisi yoktur, Osteomalazinin ise izole veya generalize kemik ağrısı ile ilişkisi vardır (60,68,69,39,40). Demineralize jelatin matriksin hidrasyonuna bağlı olarak periosta dıştan bası yaparak zonklayıcı ağrıya sebep olur (60,65,7). Osteomalazinin tanısı özellikle sternumun veya anterior tibia üzerine hafifçe başparmakla bastırmakla oluşan kemik ağrısıyla tanı konulabilir (60,69,7,40). 10-65 yaşında acil servisine kas ve iskelet sistemi ağrısıyla başvuran hastalarda yapılan bir çalışmada bir çok teşhis (fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, depresyon) konulmasına rağmen, %93'de D vitamin eksikliği tespit edilmiştir (60,70,41).

D vitamin eksikliği kaslarda güçsüzlüğe neden olmaktadır (60,1,7,8,28). İskelet kasları D vitamin resptörleri içermekte olup, maksimum fonksiyon için D vitaminine ihtiyaç vardır (60,71,1,8).

25-OHD düzeyi 4ng/ml düzeyinden 16ng/ml üzerine çıktığında performans hızı ve proximal kas gücünde iyileşme görülmektedir (60,71,8). 40 ng/ml üzerine çıktığında maksimum olur.

Rikets

D vitamin eksikliği, dünya çapında çocuklarda ve erişkinlerde epidemisi tanımlanamamıştır (72). D vitamin eksikliği, riketsin tüm dünyadaki en büyük sebebidir (54).

Rikets, epifizde bulunan kıkırdak yapıdaki büyüme plağının mineralizasyon azlığı ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Büyüme plağı sadece büyüyen iskelette bulunduğundan rikets teriminin kullanımı çocukluk çağıyla sınırlandırılmıştır (24). Osteomalazi benzer patogeneze sahip olan ancak erişkinlerdeki olgun kemikte gelişir. Rikets, epifizyel büyüme plağında olduğu gibi kortikal ve trabeküler kemikte gelişerek iskelet bozukluklarına neden olabilir (73). Dolayısıyla kortikal ve trabeküler kemiğin mineralizasyon bozukluğu ile karakterize osteomalazi, erişkinlerde olduğu gibi riketsli çocuklarda da ortaya çıkabilir (54).

Osteomalazi

Osteomalazi, kemik matrix mineralizasyonda azalma sonucu gelişen kemiğin yaygın metabolik hastalığıdır (74,1). Nonmineralize kemik matrix yapımında artma kemik remodelling devamlılığında bozulmaya neden olur. Nonmineralize osteoid, mineralize osteoide göre mekanik travmaya karşı daha az dirençlidir. D vitamin metabolizmasının bozuklukları ve D vitamin eksikliği, osteomalazinin en yaygın nedenleridir (74,75,76,5,9). Diğer sebepler tablo 2.5 de özetlenmiştir.

Osteomalazinin Laboratuvar Bulguları

Osteomalazinin laboratuvar bulguları nedenlere bağlıdır. Bunlar Tablo 2.4’ de özetlenmiştir. Osteomalazi biyokimyasal olarak kalsiyum ve fosfor düzeylerinde düşme veya normal alt düzeye yakın olması ve artmış ALP düzeyleri ile karakterizedir. D vitamin eksikliği, 25-OHD düzeyi ölçülerek kanıtlanır. 1,25-OHD düzeyinin ölçülmesine özel durumlar dışında gerek yoktur. Sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyumun tübüler reabsorbsiyonunu arttırarak ve fosforun tekrar emilimini azaltarak etki eder. Sıklıkla fosfor seviyeleri, fosforun gastrointestinal emiliminin azalmasına bağlı olarak azalmıştır. İdrarda kalsiyum atılımı azalmıştır. Hiperparatiroidizm sonucu olarak kemik yıkımı artmıştır. Kemğin yapım ve yıkım parametreleri de artmış olabilir. Gastrointestinal hastalıklarda, ek laboratuvar değişiklikleri de eşlik edebilir. Çölyak hastalığında emilim bozukluğuna bağlı demir eksikliğine bağlı hipokromik mikrositer anemi görülebilir. Bu bulgulardan bir veya birden fazlası olmasına rağmen hala D vitamin eksikliği tanısında belirsizlik var ise hastaya D vitamini verilebilir. D vitamin eksikliği yok ise osteomalazinin diğer nedenleri düşünülmelidir (81).

Osteomalazinin Klinik Bulguları

D vitamin eksikliği ve osteomalazinin klinik bulguları değişkendir. Kalsiyum düzeyinin düşüklüğüne bağlı belirtiler görülebilirken, D vitamin yetersizliği ve kemik mineralizasyon eksikliği bulguları da eşlik edebilir. Kaslarda güçsüzlük, tetani, diffüz kemik ağrısı, kırık gibi bulgular olabilir (77). Hipokalsemiye bağlı, artmış nöromusküler excibilite (uyarılabilirlik) bulguları görülür. Perioral bölgede, el ve ayak parmaklarında parestezi, sponton veya latent tetani görülür. D vitamin eksikliğine bağlı olarak sıklıkla kaslarda güçsüzlük (miyopati) görülür. Özellikle extremitelerin proximal kısımlarında görülür. Ördekvari yürüyüş, küçük ve sert adımlama olabilir. Yaşlı hastalarda D vitamin eksikliğine bağlı sıklıkla kaslarda güçsüzlük, düşmelere ve kırıklara eğilim vardır (74). Minimal stress ve travmaya bağlı kırıklar oluşuyorsa, ALP değerinde yükselme, kalsiyum ve fosfor değeri normal veya düşük, PTH düzeyleri artmışsa, litik lezyon ve neoplastik kemik

hastalığı yoksa, osteomalazi düşünülmelidir (74). D vitamin ihtiyacından dolayı osteomalaziye ait radyolojik ve biyokimyasal bulgular tam oturmadan hipokalsemik semptomlar ile başvurabilirler (54). En sık akut hipokalsemik tetani, kol ve bacak ağrıları ile başvurduğu bildirilmektedir. Bu olgularda halsizlik de sık görülen bir semptomdur (78). Özellikle güneş ışığından yaralanmayı engelleyen yaşam tarzına sahip kişilerde, özellik göstermeyen kas ve iskelet sistemi yakınmalarında D vitamini yetersizliği akla gelmelidir (79). Kadınlarda görülen D vitamini eksikliği, bir sonraki nesli de etkileyebilecek komplikasyonlara yol açabileceğinden önemlidir. Annenin D vitamin durumunun, fetal kemik gelişimi üzerinde etkisi olduğu bildirilmektedir (49).

Tablo 2.4 Osteomalazinin Laboratuvar Bulguları

	Ca ²⁺	PO ₄	AP	PTH	25-(OH)-D	1,25-(OH) ₂ -D*
<i>D vitamin Eksikliği</i>	↓	↓	↑↑	↑ ~ ↑↑	↓	N ~ (↓)
<i>25-hidroksilasyon azalması</i>	↓	↓	↑↑	↑ ~ ↑↑	↓	N ~ (↓)
1α-hidroksilasyon azalması						
<i>VDDR-I</i>	↓	↓	↑↑	↑	N ~ ↓	↓↓
<i>Renal Bozukluk</i>	↓	↑	↑ ~ ↑↑	↑ ~ ↑↑	N	↓
Uc Organ Direnci						
<i>VDDR-II</i>	↓ ~ ↓↓	↓	↑↑	↑	N ~ ↓	↑ ~ N
Hipofosfotemi						
<i>X-linked hipofosfotemik kemik hastalığı</i>	N	↓↓	↑↑	N	N	(N)~↓
<i>Onkojenik Osteomalazi</i>	N	↓↓	↑↑	N	N	(N)~↓
Renal tubuler Hastalıklar						
<i>Fanconi Sendromu</i>	N	↓ ~ ↓↓	↑	N ~ (↓)	N	N ~ ↓
<i>Renal tubuler asidosiz</i>	N ~ (↓)	↓ ~ (N)	↑	N	N	N
<i>Hipofosfotazya</i>	N	N	↓ ~ ↓↓	↓ ~ (N)	N	N

Semboller :

N : normal sınırlarda

↑, ↓ : artmış , azalmış

(↑), (↓) : hafif artmış , hafif azalmış

↑↑, ↓↓ : ciddi artmış , ciddi azalmış

* Sadece özel durumlarda ölçülecek.
Örneğin 1α-hidroksilasyonu şüphesinde veya reseptör bozukluğunda.

Almanya’da D vitamin eksikliği oldukça sık görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle 6 aylık kış periyotundan sonra D vitamin düzeyinin azaldığı, bunun sonucu olarak osteoproz ve osteomalazi gelişmektedir. İskelet sistem bulguları görülmeden önce nöromuskuler sistem bulgularının görülebileceği bildirmektedirler (80).

D vitamin bağlı rikets tip 1(VDDR-1), çocukluk çağında görülür. Hipokalsemik tetani, miyopati, motor retardasyon, gecikmiş büyüme gibi bulgularla seyreden ciddi rikets formudur. Dental enamel hipoplazi belirgin olarak eşlik etmektedir. D vitamin bağlı rikets tip 2 (VDDR-2), çocuklar doğduğunda normaldir. Hastalık ikinci yılda gelişmeye başlar. Hastaların 2/3 de alopesi vardır (81).

X-linked hipofosfatemik riketsin kliniği oldukça değişkendir. Temel bulgular hipofosfatemî, osteomalazi ve kısa boydur. Hipofosfatemî doğumdan kısa süre sonra saptanır. Çocuklar yürümeye başladıktan sonra uzun kemiklerde karakteristik deformitler görülmeye başlar. Dental enamel hipoplazi ve proximal miyopati bulgular görülmez (81).

Hipofosfateminin bulguları oldukça değişkendir. Bu durum çocukluk çağında iskelet bozuklukları şeklinde görülebilir. Artmış mortalite riski vardır. Daha az ciddi formunda yaşamın ilerleyen zamanlarında kemik ağrısı ve kırık şeklinde görülebilir (82).

Osteomalazinin Radyolojik Bulguları

Looser zones osteomalazi için spesifik olan değişikliklerdir. Vertebralarda net görülmeyen, milky-glass görüntüsü, ikincil hiperparatiroidizme bağlı gelişen planxlarda subperiosteal rezorbsiyon, kemik kistleri, uzun kemiklerin distal sonlanım kısımlarında rezorbsiyon bulguları görülebilir. Kortikal tabakada kalınlaşmanın eşlik ettiği kemik mineral yapıda yoğunluk azalması görülür. Vertebraların alt ve üst bölgeleri, trabeküler kemik yapıda fazla miktarda kallus oluşmasına bağlı, normale göre daha dens gözüktür. Buna rugger jersey fenomeni denir. Uzun dönemde osteomalazide kemiğin yumuşamasına bağlı olarak vertebra gövdelerinde konkav deformitelere yol açar (codfish veretebra). İntervertebral disklerde kalınlaşma ve bikonvex görüntüler gelişir. Birçok vakada, mekanik travmaya bağlı kemiğin diğer

bölümlerinde de deformasyon gelişebilir. Özellikle femur bölgesinde gelişir. İkincil hiperparatiroidizimin radyolojik bulguları eşlik eder (81).

Osteomalazinin Non-İnvazif Teşhisi

Hassasiyetine rağmen osteomalazi, osteoporoz ayrımı için genellikle kemik biyopsisi yapılmaz. Fiziksel muayene, hastalık hikayesi, radyolojik ve laboratuvar kombinasyonları ile de bu ayrım yapılabilir. Özellikle postmenstural kadınlarda, yaşlı olgularda ve kronik kortikosteroid tedavisi almışlarsa osteoporoz, osteomalaziden farklı durum gösterir. Osteoporozda plazmada kalsiyum, fosfat, alkalen fosfotaz, D vitamin metabolitleri ve PTH seviyeleri normaldir. Osteomalazide ise hipofosfatem, hipokalsemi, düşük D vitamin düzeyleri ve alkalen fosfotaz düzeylerinde PTH düzeylerinde artış görülür (81).

Osteomalazinin Kemik Sintigrafisi ile Teşhisi

Radyonüklid madde tutulumuna bağlı pseudofraktür bölgelerinde lokal tutulum olur. Sintigrafik görünüm patogonamik olmasa da metastatik tutulumlarda anlamlıdır (81).

Osteomalazinin Kemik Biyopsisi ile Teşhisi

Kemik kırıkları, kemik ağrısı ve kemik mineral dansitesinin azalması temel olarak osteoporoz veya osteomalaziye bağlıdır. Bu ikisi arasındaki ayrım en duyarlı olarak double tetrasiklin label kullanılarak yapılan kemik biyopsisi ile konulur (74,2). Tetrasiklin mineralizasyon ön bölgesinde bir band halinde birikir. Florasan mikroskop altında kolayca ayırt edilebilir. Verilen iki doz antibiyotik sonrası (birkaç günden fazla aralıkla) iliak bölgeden yapılan biyopsi ile kemik büyüme hızı ölçülebilir. Kemik büyüme hızını saptamak için biriken iki tetrasiklin bandı arasındaki mesafe ölçülür. Erişkinlerde bu mesafe yaklaşık olarak 1 µm/gün kadardır.

Osteomalazi durumunda iki değişiklik vardır. Birincisi tetrasiklin bandları arasındaki mesafe azalmıştır. İkincisi de nonmineralize matriks, genişlemiş osteoid bağlantısı olarak görülebilir (>15µm) ve osteoid volumu %10'dan daha fazladır.

Osteomalazi teşhisi için her iki değişimin de görülmesi gereklidir. Bazı bozukluklarda da (hipertiroidi, paget, hiperparatiroidizm) bu değişimlerden biri gözlenebilir (48).

Kemik biyopsisi ile osteomalazi tanısı konmuş 17 olgu üzerinde yapılan çalışmada şu anomaliler gözlemlenmiştir (48):

- %94'ünde Alkaline fosfotaz yükselmiştir.
- %47'sinde plazmada kalsiyum veya fosfor düşüktür.
- %12'sinde plazmada hem kalsiyum hem de fosfor düşüktür.
- %18'inde üriner kalsiyum düşüktür.
- %29'unda kalsidol (25-hidroksi D vitamin) düşüktür.
- %41'inde PTH düzeyi artmıştır.
- %18'inde Looser pseudofrakturleri gibi spesifik radyolojik bulgular görülmüştür.

Kalsitriol düzeyi ölçülen 8 olgunun 3'ünde düşük olmasına rağmen kalsidol düzeyi normal tespit edilmiştir. Bütün hastalarda şu anomalilerden en az ikisi saptanmıştır:

- Düşük plazma kalsiyum düzeyi
- Düşük plazma fosfat düzeyi
- Yüksek alkalın fosfotaz düzeyi
- Radyolojik osteomalazi bulguları

Tablo 2.5 Osteomalazi Nedenleri

D vitamin eksikliği
Deride D vitamini sentezinde azalma
Diyetle yetersiz D vitamini alımı
Malabsorbsiyon (gastrointestinal hastalık; çölyak hastalığı, Crohn hastalığı)
Artmış D vitamin kaybı
Enterohepatik sirkülasyonda bozulma (GIS hastalık; çölyak hastalığı, Crohn hastalığı)
Artmış D vitamin katabolizması (antikonvülzionlar, fenobarbital, rifampisin, glutethimide)
D vitaminin 25 hidroksilasyonunda azalma
Hepatik bozukluklar (primer bilier siroz, kronik aktif hepatit, alkolik siroz)
Genetik mutasyon
İsoniazide
D vitaminin 1 α hidroksilasyonunda azalma
Renal yetmezlik
Ketakonazol
D vitamin bağımlı rikets, tip 1 (VDDR-1)(1 α hidroksilasyon mutasyonu)
End organ bozukluğu
D vitamin bağımlı rikets, tip 2 (VDDR-2)(D vitamin reseptör mutasyonu)
Fenitoin
Hipofosfatemi
Onkojenik osteomalazi
X- linked hipofosfatemik rikets
Antiasitler (fosfat bağlayıcılar)
Renal tübülopatiler
Fanconi sendromu
Renal tübüler asidoz
Primer mineralizasyon defekti
Hipofosfatemi
Medikasyon; etidronate, fluoride
X- linked hipofosfatemik rikets
Antiasitler (fosfat bağlayıcılar)
Renal tübülopatiler
Fanconi sendromu
Renal tübüler asidoz
Primer mineralizasyon defekti
Hipofosfatemi
Medikasyon; etidronate, fluoride

Osteoporoz

Osteomalazide kortikal ve trabeküler kemiğin geniş bir yüzeyi osteoid doku tarafından kalın tabaka ile kaplanmıştır. Çok küçük oranda osteoid doku bulunması nedeniyle osteoprozdan ayrılır. 1,25-OHD ve Ca düzeylerinde düşmeye bağlı olarak PTH salınımında artma olur. Sonuç olarak yüksek kemik turnoverı ve artmış kemik rezarbsiyonu gelişir. Özellikle kortikal kemikten kemik kaybına neden olur buda osteoporozun patogenezi oluşturur.

Erişkinlerde ciddi D vitamin eksikliğinde bir taraftan mineralizasyon problemi ve osteomalaziye neden olurken, özellikle yaşlılarda bir taraftan PTH düzeylerinde artışa bağlı olarak kemik rezarbsiyonu, osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olmaktadır. Özellikle de kalça kırıkları oluşmaktadır (28). ”*The Women’s health instiative*” çalışmasında 25 OHD düzeyi 26 ng/ml altına düştüğünde kırık riskinin artmaya başladığı gösterilmiştir (60,43). Beyaz, siyah ve Meksikalı Amerikan kadın ve erkeklerinde yapılan bir çalışmada, 25-OHD düzeyleri kemik mineral dansitesiyle direkt ilişkisi gösterilmiştir. D vitamin düzeyi 40 ng/ml civarına ulaştığında maksimum kemik dansitesi sağlanmış olur (60,8).

2.8.2 Kas ve İskelet Sistemi Dış Etkilerinin Sonuç

D vitamin reseptör polimorfizmi ile tüberküloz, psöriazis, osteoporoz, prostat kanseri, kolon kanseri, Alzheimer ve multiple skleroz gibi çeşitli hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır (35, 64-69). Beyin, prostat ,meme, kolon dokusunda, immün sistem hücrelerinde D vitamin reseptörleri mevcut olup 1,25-OHD aktif formuna cevap verirler (60,1-4,6). 1,25-OHD güçlü bir immünmodülatörlerdir (60,2-4,6,50). 1,25 hidroksilaz düzeyindeki artış, katekolamin düzeyini artırarak, M.tüberküloz ve diğer enfeksiyon ajanlarını öldürmektedir. D vitamini, renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır, miyokard kontraktiletisini artırır (60,52-54). 25-OHD düzeylerinin 20 ng/ml altına düştüğünde kolon, protat, göğüs kanseri oranında %30-50 oranında artış saptanmıştır (60,59-61,54).

Yüksek enlemlerde yaşayanlarda tip 1 diyabet, romatoid artrit, multiple skleroz, Crohn hastalığı riskini arttırmaktadır (60,68,69). 35 enlem altında

yaşayanlarda, yaşamın ilk 10. yılında multiple skleroz riskinde %50 azalma olur (60,,69,70). Bir çok çalışmada D vitamin replasmanı çocuklarda tip 1 diyabet riskini azaltmaktadır. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada 10,366 çocuk çalışmaya alınmış, 2000 IU D vitamini tedavisi verilmiş, 31 yıl boyunca izlem sonucunda, Tip 1 diyabet riskinde %80 oranında azalma görülmüştür (60,53,75). Başka bir çalışmada D vitamin eksikliği insülin rezistansını arttırdığı, insülin üretimini azalttığı, metabolik sendromla ilişkisi gösterilmiştir (60,53). Başka bir çalışmada 1200 mg kalsiyum ve 800 İÜ D vitamini kullanımının tip 2 diyabet riskini günlük 600 mg kalsiyum ve 400 İÜ D vitamin kullanımına göre %33 azalttığı saptanmıştır (60,76).

Yüksek enlemlerde yaşayanlarda hipertansiyon ve kardiyovasküler riskte artış görülmüştür (60,54,77). Bir çalışmada hipertansiyon tanısı almış hastalara 3 ay boyunca haftada üç kez güneş ışığına maruz bırakılmış, 25-OHD düzeyinde %180 artış görülmüş ve kan basıncında (sistolik ve diyastolik) 6 mmHg düşüş görülmüştür (60,78). Konjestif kalp yetmezliğinde artış görülmüştür (60,54). D vitamini eksikliğinde şizofreni ve depresyon sıklığında artış gösterilmiştir (60,80,81). Beyin ve mental fonksiyonların gelişiminde önemi gösterilmiştir (60,82).

D vitamin düzeyinde düşük olanlarda FEV oranında düşüklük, pnömonide artış gösterilmiştir (60,83,84). D vitamin eksikliği osteoid mineralizasyonda azalma, kemik yıkımda artışa yol açarak kartilaj metobolizmasına etki eder. Osteoartiriti olan 62 hastada yapılan çalışmada 25-OHD düzeyindeki düşüklük radyolojik bulguları daha ağır seyretmektedir (35, 76, 77, 78).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Ocak-Mart, 2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.1 Araştırmanın Yapıldığı Toplum

Bolu ili, batı Karadeniz bölgesinde, geçimini tarım, hayvancılıkla sağlayan bir bölgedir. İl merkezi ova olmakla beraber, genel yapısı dağlık bir araziye sahiptir. Halkın çoğunluğunu Bolu'nun yerli halkı oluşturmaktadır. Kadınların giyim tarzını geleneksel kıyafetleri (yüz ve eller dışında kapalı) oluşturmaktadır. İklim açısından kışları uzun, yaz dönemi kısa sürmektedir. Kışları oldukça soğuk, yazları güneş ışığı açısından fakir geçmektedir.

3.2 Seçilen Örneklem ve Örnekleme Biçimi

Bu çalışmaya, Ocak, Şubat, Mart 2008 tarihleri arasında, A.İ.B.Ü Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları polikliniğine başvuran olgular rastgele çalışmaya dahil edildi.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya yaş ortalaması $28,94 \pm 6,004$ yıl (aralık 20-40) olan erişkin grup alındı. D vitamin metabolizmasını etkileyebilecek olan tablo 3.1 de belirtilen hastalık ve ilaç kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Bu kriterlere uyan 20-40 yaş arası 178 olgu rastgele seçilerek, poliklinik muayeneleri yapıldıktan sonra çalışmaya alındı. Olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair onay alındı.

3.4 Verilerin Toplanması

Olguların cinsiyeti, yaşları, giyim tarzları, cilt renkleri, boyları, kiloları, vücut kitle indeksleri, günlük D vitamin tüketimi, diyet alışkanlığı, sigara ve alkol kullanımı, kas ve iskelet sistem ağrıları, fizik muayene bulguları kaydedildi. Çalışmaya, dahil edilme ve dışlama kriterleri göz önünde bulundurularak, 126 kadın ve 52 erkek olgu çalışmaya alındı. Kronik hastalığı olan olgular çalışmaya

alınmadılar. Işığa maruz kalma sonucu olan biyolojik reaksiyonlar bireyin deri rengiyle doğrudan ilişkili olduğu için vakalar, deri renklerine göre sınıflandırıldı. Cilt renkleri açık, koyu, buğday olarak kaydedildi. Kadın olgular giyim tarzlarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup güneşten faydalanabilecek şekilde giyinen kadınlardan, ikinci grup el ve yüzleri haricinde kapalı olan kadınlardan oluşuyordu. Sigara ve alkol kullanımı, içenler ve içmeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her olgunun kilo ve boyları ölçülerek, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Diyete bağlı D vitamini eksikliğinin bulunup bulunmadığını araştırmak için, haftalık süt, peynir, yoğurt tüketimi sorgulandı. Olgular kas ve iskelet sistem şikayetleri açısından; kas ağrısı, proximal kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, alt ekstremitte ağrısı, kas ağrıları sorgulandı. Serum D vitamini düzeyleri, mevsimsel değişim göstermesi ve özellikle kış aylarında daha düşük seyretmesi nedeniyle, Ocak, Şubat, Mart aylarında çalışıldı. Olgularda yaz döneminde D vitamini düzeyi çalışılmadı.

Tablo 3.1 D vitamini Düzeyini Etkileyen Hastalıklar ve İlaçlar

Etkileyen Hastalıklar	Etkileyen İlaçlar
Anoreksia nervosa	Antiepileptikler
A vitamini farmakolojik olarak alınması	Tiroid hormonu prepatları
Cushing sendromu	Diüretikler
D vitamini eksikliği	D vitamini
D vitamini farmakolojik olarak alınması	Kalsiyum ve fosfat
Hiperprolaktinemi	Oral kontraseptifler
Homosistinüri	Steroidler
İdiopatik hiperkalsemi	Tiroid hormonu prepatları
Karaciğer Hastalığı	İnsülin
Kemik hastalıkları	INH(İsoniazid)
Kemik tümörleri	Tetrasiklin
Laktoz intoleransı	Barbitüratlar
Malabsorbsiyon ve malnutrisyon	Fosfor bağlayıcı ajanlar
Mide ve barsak operasyonu	
Süt-alkali sendromu	
Osteoporoz	
Primer hiperparatiroidizm	
Renal Osteodistrofi	

3.5 Laboratuvar

Olgular venöz kan örneği alındı ve eş zamanlı olarak 25-OHD, PTH, Ca, P, ALP düzeyleri çalışıldı. Normal düzeyler serum kalsiyumu için 8,0-10,4 mg/dl, ALP için 40-150U/l, fosfor için 2,3-4,7 mg/dl, PTH için 15-65 pg/ml, 25-OHD için 15 ng/ml (35) olarak alındı. Venöz kan örneklerinden 25-OHD tayini için sabah saat 8:00-9:00 arası, 12 saat açlığı takiben jelli tüplere alındı. 4 ml ayrılarak 2000 rpm hızda 10-15 dakika santrifüj edildi. Örneklerden aynı gün serum kalsiyum (mg/dl), ALP (IU/l) düzeyleri Abbott orjinal reaktifler kullanılarak İmmünilite 2000 makroelisa sisteminde ölçüldü. 25 hidroksi D vitamin düzeylerini çalışmak için elde edilen serum örnekleri -80 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Saklanan tüm serumlarda 25-OHD düzeyi (Immundiagnostic System IDS Ltd, Boldon, UK) Enzim İmmunassay (EAI) kit kullanılarak serum örneklerinde çalışıldı. 450 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Önce kalibratör, kontrol ve serum 25-OHD vitamin işaretli biotin ile seyreltildi. Seyreltilmiş örnekler iki saat 25-OHD vitamin antikorları ile oda ısısında inkübe edildi. Horseradish peroksidaz işaretli avidin eklenerek biotin ile kompleks yapması sağlandı. Kromojenik bir substrat kullanılarak renk oluşumu sağlandı. Reaksiyon sonlandıktan sonra 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

3.6 Deneyin Yapılışı

1. 25µl kalibratör, kontrol ve örnekler 1ml 25-OH vitamin işaretli biotin ile dilüe edildi.
2. Bu karışımdan 200µl 96 kuyucuklu ELİSA plağına konarak iki saat oda ısısında inkübe edildi.
3. 300 µl yıkayıcı tampon ile 3 kere Thermo Wellwash AC plak yıkayıcısı kullanılarak yıkandı,daha sonra enzim konjugatı eklendi, 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
4. 300 µl yıkayıcı tampon ile 3 kere yıkanarak, 200 µl kromojenik substrat eklenip 30 dakika oda ısısında beklendi.
5. Deney 200 µl HCL stop solüsyonu kullanılarak sonlandırıldı.

6. 450 nm de Biorad Benchmark Plus mikropate Spektrofotometresinde okundu.

Kalibratörlerin içerdği 25-OHD vitamin miktarları 0 nmol/L, 6.5nmol/L, 14.6 nmol/L, 30 nmol/L, 66 nmol/L, 148 nmol/L(IDS Ltd.Lot No:58561) olmak üzere toplam altı kalibratör kullanıldı. Kalibratör 0 için bulunan absorbans tüm değerlere bölündü. Kalibrasyon eğrisi bu değerleri x ekseninde, kalibratör değerleri y ekseninde okunan absorbanslar kullanılarak logaritmik bir eğri olarak çizildi. 25-OH D vitamin iki ayrı birim olarak kullanılabilir. Sonuç ng/ml ise 2.496 ile çarpılarak sonuç nmol/L'ye çevrilmektedir. IDS D vitamin kiti için, imalatçı firma gün içi ve günler arası %CV-varyasyon katsayıları farklı konsantrasyonalar için sırasıyla 5,3 ~ 6,7 için 4,6 ~ 8,7 olarak bildirmiştir.

3.7 Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için SPSS 11,0 istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (değer aralığı) şeklinde ifade edildi. İstatistik olarak ki kare, korelasyon uygulandı. Bağımsız gruplar arasında T testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 178 olgunun yaş ortalaması $28,94 \pm 6,00$ (sınır; 20-40) yılıdır. Olguların %70,80 (126)'ı kadın, %29,2 (52)'si erkekti. D vitamin düşük değer olarak <15 ng/ml alındı (3,12,16,18,20). Olguların %64,6 (115)'sında D vitamin düzeyi normal, %35,4 (63)'in de ise D vitamin düzeyi düşük olarak saptandı. D vitamin eksikliği kadınlarda, erkeklere göre anlamlı ($p < 0.0001$) olarak daha sıkı.

Tablo 4.1 Olgulardaki D vitamini Değerleri

Cinsiyet	D vit<15		D vit>15		Total	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	8	12,70%	44	38,30%	52	29,20%
Kadın	55	87,30%	71	61,70%	126	70,80%
Total	63	35,00%	115	65,00%	178	100,00%

$P < 0,0001$

**Ki-Kare testi*

126 kadın olgunun %54,80 (69)'nin el ve yüz dışındaki diğer vücut kısımları örtülüydü (Tablo 4.2). D vitamin düzeyi örtülü kadın olguların %69,10 (38)'inde, örtülü olmayan kadın olguların ise %30,90 (17)' inde düşük tespit edildi. Kadınların örtülü olup olmamaları ile D vitamin düzeyleri incelendiğinde örtülü kadınlarda D vitamin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. ($p < 0.05$)

Olgularda, günlük D vitamin içerikli besin alışkanlığı (süt, yoğurt, peynir) D vitamin düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla $p > 0,3$, $p > 1$, $p > 0,1$).

D vitamin düzeyi ile yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$). 23 olgu obez olarak kabul edildi

Tablo 4.2 Kadın Olguların Giyim Tarzı İle D Vitamin İlişkisi

	D vit<15		D vit>15		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
Örtüsüz	17	% 30,90	40	% 56,30	57	% 45,20
Örtülü	38	% 69,10	31	% 43,70	69	% 54,80
Total	55	% 44,00	71	% 56,00	126	% 100,00

 $P<0,007$

*Ki-Kare testi

Olgularda sigara ve alkol kullanımının, D vitamin düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4) .

Tablo 4.3 Sigara Kullanımının D Vitamini Üzerine Etkisi

	>15 ng/ml		<15ng/		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
Sigara içiyor	75	65,00%	48	76,00%	123	70,00%
Sigara içmiyor	40	35,00%	15	34,00%	54	30,00%
Total	115	65,00%	63	35,00%	178	100,00%

 $P>0,05$

*Ki-Kare testi

Tablo 4.4 Alkol Kullanımının D Vitamini Üzerine Etkisi

	>15 ng/ml		<15 ng/ml		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
Alkol yok	100	87,00%	61	97,00%	161	90,00%
Alkol var	15	13,00%	2	3,00%	17	10,00%
Total	115	65,00%	63	35,00%	178	100,00%

 $P>0,05$

*Ki-Kare testi

Olgularda kas-iskelet sistemi ile ilgili semptomların D vitamin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.5 Kas Ağrısı ile D Vitamini Arasındaki İlişki

	>15 ng/ml		<15 ng/ml		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
<i>Kas ağrısı yok</i>	58	51,00%	31	49,00%	89	50,00%
<i>Kas ağrısı var</i>	57	49,00%	32	51,00%	89	50,00%
<i>Total</i>	115	65,00%	63	35,00%	178	100,00%

$P>0,05$

Tablo 4.6 Kemik Ağrısı ile D Vitamini Arasındaki İlişki

	>15 ng/ml		<15 ng/ml		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
<i>Kemik ağrısı yok</i>	79	69,00%	35	56,00%	114	64,00%
<i>Kemik ağrısı var</i>	36	31,00%	28	44,00%	64	36,00%
<i>Total</i>	115	65,00%	63	35,00%	178	100,00%

$P>0,05$

**Ki-Kare testi*

Olgularda cilt rengi ve D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

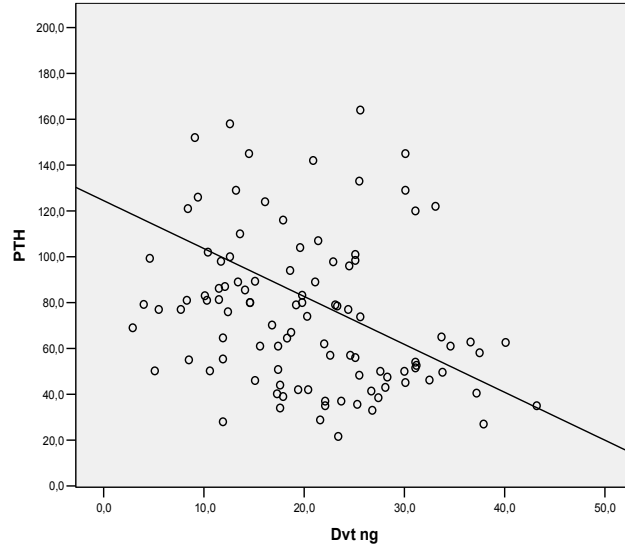
Tablo 4.7 D Vitamini ile Cilt Rengi Arasındaki İlişki

	>15 ng/ml		<15 ng/ml		Total	
	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%	<i>Sayı</i>	%
<i>Açık ten</i>	45	39,13%	25	39,68%	70	39,33%
<i>Bugday ten</i>	40	34,78%	27	42,86%	67	37,64%
<i>Koyu ten</i>	30	26,09%	11	17,46%	41	23,03%
<i>Total</i>	115	64,61%	63	35,39%	178	100,00%

$P>0,05$

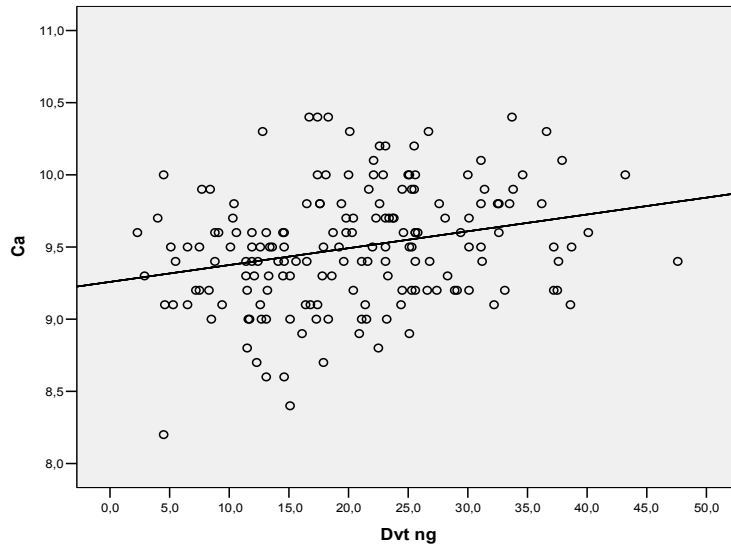
**Ki-Kare testi*

PTH düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir negatif korelasyon saptandı (korelasyon testi, $p < 0,003$, Şekil 4.1).



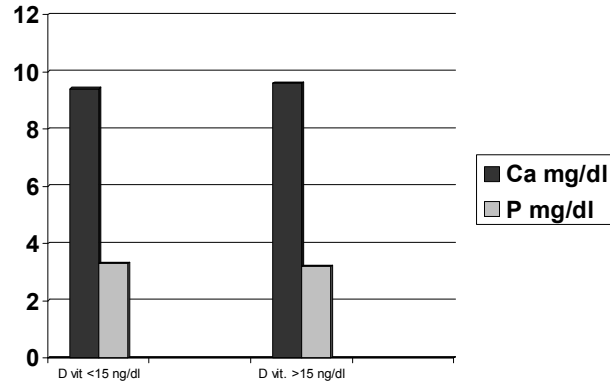
Şekil 4.1 PTH düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki

Kalsiyum düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi (korelasyon testi, $p < 0,0001$, Şekil 4.2).



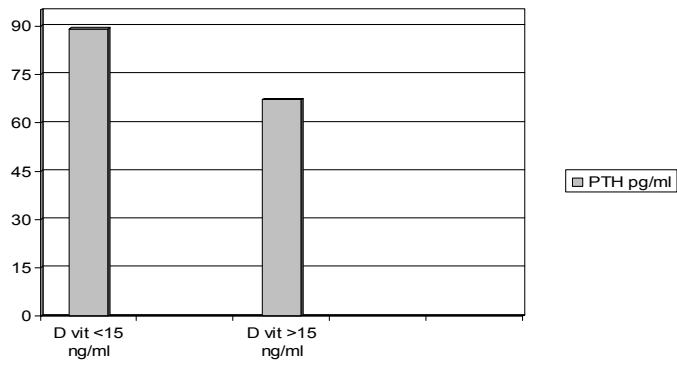
Şekil 4.2 Kalsiyum düzeyleri ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişki

D vitamini düzeyi ile P ve ALP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki ($p>0,05$, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4) saptanmadı.



Şekil: D vitamin düzeyi normal ve düşük olgularda kalsiyum ve fosfor düzeyleri

Şekil 4.3 D vitamin ile Ca ve P düzeyleri arasındaki ilişki



Şekil 4.4 D vitamini ve ALP düzeyleri arasındaki ilişki

D vitamin yetersizliği saptanan olguların ortalama serum Ca düzeyi $9,30 \pm 0,38$ mg/dl, PTH düzeyi 107 ± 52 ng/ml, P düzeyi $3,28 \pm 0,50$ mg/dl, ALP düzeyi 107 ± 52 U/L olarak saptandı. Olguların biyokimyasal parametre değerleri Tablo 4.8’ de görölmektedir.

Tablo 4.8 Olguların Biyokimyasal Parametre Değerleri

	D Vit<15 ng/ml	D Vit>15 ng/ml
Ca(mg/dl)	$9,30 \pm 0,38$	$9,5 \pm 0,40$
P(mg/dl)	$3,28 \pm 0,50$	$3,28 \pm 0,49$
ALP(U/L)	72 ± 32	$72,27 \pm 24,4$
PTH(pg/ml)	107 ± 52	$96,30 \pm 32,80$

5. TARTIŞMA

Vitamin D, deride UV-B ışınlarının (290-315) etkisiyle sentezi bir çok faktöre bağlıdır. Yaş, derideki pigmentasyon, güneş koruyucu kremler, giyinme tarzı hatta cam arkasından güneşe maruz kalmak bile etkilemektedir (41). Siyah giysiler UV etkisini %100 önler (84). Yine cam ve plastik UV-B etkisini %100 önlemektedir (41). Sekiz faktörlü güneş koruyucu krem kullanılması UV etkisini %95 önler (85). Holick ve arkadaşları coğrafi konum, mevsim ve gün içinde güneşlenme saatinin de D vitamini sentezinde önemli olduğunu göstermişlerdir (41). Ekvatorial bölgede güneşle temas mevsimsel değişim göstermezken, 40 derece kuzey ve güney enlemlerinden sonraki yerlerde D vitamini sentezi oldukça düşer (41,46).

Çalışmamızda Bolu yöresinde Ocak, Şubat ve Mart aylarında sağlıklı erişkin erkek ve kadın olgularda 25-OHD düzeyleri ölçüldü. Bolu yöresinde yaşayan kadınların giyim tarzlarını geleneksel kıyafetler oluşturuyordu. El ve yüz bölgeleri hariç kapalıydı. Hava şartları olarak genellikle soğuk, yaz mevsimleri daha az güneşli ve kış mevsimi daha uzun sürmektedir.

D vitamin düzeyinin ideal seviyesi için tam bir görüş birliği yoktur. Önerilen bir çok değer vardır (72). D vitamininin düzeyleri ticari kitlere göre 10-55 ng/ml arasında değişmektedir (72). D vitamin eksikliği tanımlanırken önceleri sınır <19-25 ng/ml alınırken daha sonraları değer <61-74 ng/ml'ye kadar çıkarılmıştır (86). Bazı araştırmacılar 25-OHD düzeyinin 15ng/ml (37 nmol/L)'nin üzerinde olmasının dahi D vitamin eksikliği tanısını dışlamayacağını, 37 ng/ml (92nmol/l)'nin altındaki değerlerde dahi PTH değerlerinde değişiklikler olduğunu ileri sürmüşlerdir (87). Erişkinlerde yapılan başka çalışmada, en düşük 25-OHD değerini 20 ng/ml olarak önermektedir (72,4). 25-OHD düzeyi 20-32 ng/ml düzeyine ulaştığında kalsiyum emilimi %45-65 oranında artmaktadır (60). Bu ifadeler kullanılırken dünyada 1 milyar kişide D vitamin eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (60,7,12,15,22). Yapılan bir çok çalışmaya göre U.S. ve Avrupa'da erkek ve kadınların %40-100'ünde hala D vitamin eksikliği bulunmaktadır (60,7,12,15,22). D

vitamin düzeyi 30 ng/ml altında olan postmenopozal kadınların %50'den fazlası osteoporoz için medikal tedavi almaktadır (60,12,22).

Institute of Medicine, erişkinlerde 25-OHD düzeyinin alt sınırını 8-15 ng/ml olarak tanımlamıştır (88,7). 25-OHD düzeyinin 30 ng/ml üzerinde olması kalsiyum emilimini arttırırken, PTH düzeyi ile arasındaki ilişki ters orantılıdır (88,4). 25-OHD düzeylerinin >30 ng/ml olması optimal kemik sağlığı, kolorektal kanser ve diğer sağlık sorunlarından korunmak için gerekli olduğu görülmektedir (88,11).

Maine'de yapılan %48 beyaz adölesan kızlarda 25-OHD düzeyi <20 ng/ml olarak bulunmuştur (60,23,24). Başka bir çalışmada, 15-49 yaşında siyah kadınlarda yapılan çalışmada %42 oranında D vitamin düşüklüğü tespit edilmiştir (60,25). Boston'da bir hastanede sağlıklı öğrencilerde, doktorlarda yapılan çalışmada günlük bir bardak süt içmeleri, günlük multivitamin almaları ve haftada bir kez somon balığı yemelerine rağmen %32 D vitamin eksikliği tespit edilmiştir (60,26).

Ekvator bölgesine yakın yerlerde yaşayanlar güneş ışığına güneş koruyucu kullanmadan maruz kaldıklarından D vitamin düzeyi 30 ng/ ml üzerindedir (60,27,28). Halbuki güneşli bölgelerde cilt güneşten korunduğundan dolayı D vitamin düzeyindeki düşüklük oldukça yaygındır. Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Avusturalya, Türkiye, Hindistan, Lübnan'da yapılan çalışmalarda, çocuk ve erişkinlerde D vitamini eksikliği %30 ~ %50 olarak bildirilmiştir (60, 29-32).

Hamile ve emziren bayanlarda yapılan çalışmada, %70 prenatal vitamin D olarak , %90 balık, %93 olarakta günde 2-3 bardak süt tüketmelerine rağmen kadınlarda %73 ve infantlarda %80 D vitamin eksikliği tespit edilmiştir (60,34).

Çalışmamızda olgular ayaktan, sağlıklı olgular olmasına rağmen D vitamin eksikliği sıklığı %35' idi.

D vitamin eksikliği için risk faktörü bulunmayan, Mart ve Eylül aylarında hastaneye yatan olgularda 25-OHD vitamin düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada mevsim ayrımı yapmadan D vitamin eksikliği sıklığı %57 bulunmuştur. Bunlardan %22'lik kısım ağır D vitamin eksikliği (serum 25-OHD düzeyi 8ng/ml (20 nmol/L)) grubu, %34'lük kısım ise orta derecede vitamin D eksikliği (serum 25-OHD düzeyi

8-15 ng/ml(20-37nmol/L)) grubu olarak ayrılmıştır. 25-OHD düzeyinin 15 ng/ml (37nmol/L) altına düşmesi halinde PTH değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir (87).

Peçeli Arap kadınlarda yapılan bir çalışmada ağır D vitamin eksikliği için <4 ng/ml(10 nmol/L), orta derecede D vitamin eksikliği için 4-8 ng/ml(10-20 nmol/L) düzeyleri alınmıştır (89). Bu düzeylere göre Arap peçeli kadınlarda %85 oranında ağır D vitamin eksikliği, %11 oranında da orta derecede D vitamin eksikliği saptanmıştır(89). Bizim çalışmamızda peçeli olgular yoktu. Örtülü olgularımızda ise %69,10 (38) oranında D vitamin eksikliği saptanmıştır.

Hollanda'da peçeli Türk kadınlarında Mart ayında yapılan bir çalışmada %82 oranında ağır D vitamin eksikliği <8 ng/ml(20nmol/L), %8 oranında orta derecede D vitamin eksikliği 8-12 ng/ml (20-30nmol/L) tespit edilmiştir (90).

Lübnan'da 316 kişilik (99 erkek, 217 kadın) bir grup üzerinde yapılan çalışmada erkeklerde %48,8, kadınlarda %83,9 oranında D vitamin eksikliği (<12 ng/ml) saptanmıştır. Bu çalışmadaki kadın olguların 51'i peçelidir. Bu olgularda ağır D vitamin eksikliği (<5 ng/ml) oranı %30,7 bulunmuştur (91). Ağır D vitamin eksikliği saptanan olguların %41,5'ni özellikle kadınlar oluştuyordu. Peçeli kadınlarda ise ağır D vitamin eksikliği (<5 ng/ml) oranı %61,8 saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda başörtülü vakalarda D vitamin eksikliği oranı % 69,10 (38) olarak tespit edildi. Başörtü kullanmayan olgularda ise D vitamin eksikliği oranı % 30,90 idi.

Avusturya'da 698 kadın, 400 erkek sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada, %26 oranında D vitamin eksikliği bulunmuştur (25-OHD<12 ng/ml) (92).

Türkiye'de Adana yöresinde yapılan bir çalışmada peçeli (n=30) ve peçesiz kadınlarda (n=30) 25-OHD düzeyleri çalışılmış, peçeli kadınların hiçbirinde D vitamin eksikliği rastlanmamıştır. Ancak 25-OHD düzeyleri (33,1±16ng/ml), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (53,9±27,3 ng/ml) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (83).

Amerika’da yaşayan Arap kadınlarda (n=87) yapılan bir çalışmada olgular üç gruba ayrılmıştır: Başı kapalı olmayan, kapalı olup D vitamin içerikli gıdalar kullananlar ve kapalı olup D vitamin içerikli gıdalar kullanmayanlar oluşturuyordu. Bu çalışmada en yüksek D vitamin düzeyi kapalı olmayan grupta (8,5 ng/ml), daha sonrada kapalı olup D vitaminli gıdalar kullananlar saptanmış (7 ng/ml). D vitamin düzeyi en düşük kapalı ve D vitamini içermeyen gıda alanlarda gösterilmiştir (4 ng/ml) (93).

Türkiye’de İstanbul bölgesinde yapılan bir çalışmada olgular (n=48) giyim tarzlarına göre ayrılmış. D vitamin düzeyleri birinci grupta (açık) $56\pm41,3$ nmol/L, II.grupta (el ve yüzleri dışında kapalı) $31,9\pm24,4$ nmol/L, III.grupta (peçeli) $9\pm5,7$ nmol/L bulunmuştur. Birinci grupta %44, II. grupta %60, III. grupta ise hepsinde D vitamin eksikliği saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda peçeli grup yoktu.

Avrupa ülkelerine göre yıl boyunca güneşli bir bölge olan S.Arabistan’da D vitamini düzeyleri daha yüksek beklenirken Avrupa’dan daha düşük bulunmuştur. Burada yapılan çalışmalarda modern hayat yaşayan Arap kadınlarda D vitamin eksikliği daha fazla iken geleneksel Arap evlerinde peçeye gerek kalmadan güneş ışığıyla direkt temas ederek yaşam sürenlerde çok daha az bulunmuştur (95). Nitekim S.Arabistan’la aynı bölgede olan İsrail’de D vitamin eksikliğine ($<15\text{ng/ml}$) %26,7 oranında rastlanmıştır (96).

Kuveyt’te yapılan bir çalışmada peçeli kadınlarda 25-OHD düzeyleri 34 ng/ml, peçeli olmayan kadınlarda 74 ng/ml olarak tespit edilmiştir (97). Bu değerler bizim çalışma sonuçlarımıza göre daha düşük değerlerdir.

Bir çalışmada Danimarka’ da yaşayan Arap peçeli, Danimarka’lı peçeli müslüman kadınlar ve aynı yaşlardaki Danimarka’lı kadın kontrol grubunda 25-OH D vitamin düzeyleri ile günlük yiyeceklerle birlikte alınan D vitamin desteği karşılaştırılmıştır. Peçeli Arap kadınlarda aşırı düşük $7,1\pm1,1$ nmol/L, Danimarka’lı müslüman kadınlarda $17,5\pm2,3$ nmol/L ($p<0,002$), Danimarka’lı kontrol grubunda $47,1\pm4,6$ nmol/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek D vitamin desteğini almalarına rağmen, Danimarka’lı peçeli müslüman kadınlarda da D vitamin eksikliği gözlenmiştir (89). Yani güneşle temasın sınırlı

olması, D vitamin alımı optimal şartlarında dahi D vitamin eksikliğine neden olmaktadır.

Ürdün’de yapılan bir çalışmada 124 kadın olgu alınarak , aynı yerde yaşayan 22 erkek olguyla 25-OHD açısından karşılaştırılmıştır. Kadın olgular 3 giyim grubuna ayrılmıştır. 1.grup kapalı olmayan (n=21), 2.grup kapalı olup peçe kullanmayan (n=80), 3.grup peçeli olgulardan (n=23) oluşuyordu. 1.grupta anlamlı bulgu tespit edilmezken, 2. ve 3.grup erkek olgularla karşılaştırıldığında 25-OHD düzeyi açısından anlamlı düşüklük tespit edildi ($p<0,005$ her iki grupta). Bu çalışmanın tamamında %62,3 D vitamin eksikliği saptanmıştır (98). Bu durum Ürdün’ün güneş ışığını çok almasına rağmen, cildin güneşe az temas etmesine bağlanmıştır.

Yaşlı Avrupalılar üzerinde yapılan Euronut SENECA (Dietary quality, lifestyle factors and healthy ageing in Europe Study) çalışmasında, bol güneş alan ülkelerdeki D vitamini eksikliği, daha az güneş alan ülkelere oranla daha yüksek bulunmuştur. 12 ng/ml'nin eşik değer olarak alındığı çalışmada yaşlı Yunan kadınların %82'sinde vitamin D eksikliği bulunurken, Norveçli yaşlı kadınlarda bu oran %18'dir. Daha az güneş almasına rağmen, kuzey Avrupa ülkelerindeki vitamin D takviyeli gıdaların, vitamin D haplarının ve balık tüketiminin yüksekliğinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (72).

İngiltere’de yapılan bir çalışmada 98 Asya etnik kökenli olguda yapılan çalışmada 36 olgu kontrol grubu olarak alınmış. Olguların çoğunluğu vejeteryan ve kalsiyumun diyetle alımı düşüktür. Çalışmaya alınan grupta 25-OHD düzeyi 6,6 ng/ml, kontrol grubunda ise 8,2 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Ciddi D vitamin eksikliği (<8 ng/ml) sırasıyla %78 ve %58 her iki grupta mevcuttu. Bu durum cilt rengine, yöresel giyim tarzına ve güneş ışınlarının deriye penetre olma miktarına bağlanmıştır (72,22).

Boston’da sağlıklı erişkinlerde yapılan çalışmada, D vitamin düzeyi <15 ng/ml saptanan olgu sayısı, siyahlarda beyazlara göre 6 kat fazla saptanmıştır (88,15). Bu durum mevsim, enlem ve etnik grup farklılığına bağlanmıştır.

Cilt rengi koyu kişilerde ciltte D vitamin sentezinin daha az olduğu, buna bağlı olarak bu kişilerde ikincil hiperparatiroidinin arttığı, kemik mineralizasyonun bozulduğu, osteoklastik yıkımın arttığı ve bunların da osteomalazi ve takiben patolojik kırıklara neden olduğu bildirilmiştir (99). Yapılan çalışmalar güneşe maruziyeti, açık tenlilerde yüz, eller ve kollara veya kollar ve bacaklara haftada 2-3 kere, 5-10 dakika, koyu tenlilerde ise 10-15 dakika olacak şekilde önermektedir. Güney Pasifik ülkelerinde yapılan bir çalışmada, artmış cilt pigmentasyonunun, D vitamin eksikliği sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (100).

Bizim çalışmamızda 25-OHD düzeyleri ile cilt renk arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

PTH artışı D vitamin eksikliğin önemli göstergelerinden biridir. D vitamin eksikliğine bağlı olarak iyonize kalsiyumun azalması durumunda parathormon artar ve 1 α hidroksilaz enzimini uyararak 1,25 dihidroksi D sentezini artırır. Bazı araştırmacılar 25-OHD düzeyinin 37 ng/ml (92 nmol/L) altındaki değerlerde dahi, PTH değerinde değişimler olduğunu iddia etmişlerdir (87).

“*Longitudinal Aging Study Amsterdam*” grubu tarafından 1320 yaşlı erkek ve kadın olgu alınarak bir çalışma yapılmış, serum 25-OHD ve PTH düzeyleri arasında ters ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada, 25-OHD düzeyi yetersiz olduğu durumlarda serum PTH düzeyi artarak dengeyi sağladığı gösterilmiştir (10). Benzer çalışmalar USA ve Fransa’da yapılmıştır. D vitamin eksikliği olan olgularda yapılan çalışmada, D vitamin tedavisi verildikten sonra 25-OHD düzeylerinde artış, PTH değerlerinde düşüş, kemik mineral dansitesinde artma tespit edilmiştir (28,8,9).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada da 25-OHD düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur (94). Bu çalışmada peçeli grupta olguların %13’ünde PTH düzeyleri normalden yüksek saptanmıştır (94). Bizim çalışmamızda da PTH düzeyleri ile 25 OHD düzeyleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı. Kemik yapım parametrelerinden serum ALP düzeyleri de serum 25-OHD düzeylerini yansıtır . Türkiye’de yapılan bir çalışmada da peçeli kadınlarda peçesizlere oranla serum ALP değerleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (101). Bizim çalışmamızda ise serum ALP düzeyleri ile serum 25-OHD düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Mevsim ve güneşin gelme açısı da serum 25-OHD düzeylerini önemli ölçüde etkilemektedir. Serum 25-OHD düzeyleri mevsimsel olarak değişirken, 1,25 dihidroksi D düzeylerinde değişiklik görülmez. Bu 1,25 dihidroksi D düzeylerinin sıkı regülasyonundan kaynaklanmaktadır. 1,25 OHD düzeylerinin sabit kalması eksiklik olmadığını göstermez. D vitamini eksikliğinde emilim eksikliğine bağlı olarak iyonize kalsiyumun azalması durumunda PTH artar ve 1 α hidroksilaz enzimini uyararak 1,25 dihidroksi D sentezini artırır. Artan PTH kemik yıkımına neden olur. Serum 25-OHD düzeyleri etkileyip etkilemediği açık değildir. Bir çalışmada normal gençlerde 1,25-OHD düzeylerinin mevsimle değişmediği, fakat yaşlılarda yazın arttığı gözlenmiştir (102).

Biz çalışmamızda ise sadece 25-OHD düzeyleri, kış döneminde çalışıldı. Kış döneminde anlamlı bir düşüklük tespit edildi. Kış mevsiminde sağlıklı insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda subklinik D vitamin eksikliğinin Çin’de 1248 kişide %45.2, Fransada %78, Finlandiya’da %67.7, Lübnan’da %65 oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (sırasıyla 103,104,105,106). Bol güneş ışığı alan çok sayıda gelişmekte olan ülkede, güneş ışığından kaçınan bazı etnik grupların kültürel alışkanlıklarına bağlı olarak, D vitamin eksikliği ortaya çıkmaktadır (54). Güneşli bir ülke olan Suudi Arabistan’da osteomalazi semptomlarıyla ile gelen 21 kişi incelendiğinde, diyetle yetersiz Ca ve D vitamin alınımlı, en az bir çeşit karbonatlı içecek tüketimi ve güneşe günlük maruziyetin ortalama 15 dakikanın altında olması risk elementleri olarak belirlenmiştir (78).

25-OHD düzeylerinde yazın %75 artış izlenen bir çalışmada, ağır D vitamini eksikliği olan grupta (<10 nmol/L) bu mevsimsel değişim gözlenmemiştir (89).

Amerika’da yapılan bir çalışmada, güneş ışığının 25-OHD ve kalsiyum düzeyleri üzerine etkisi araştırılmış. 30 sağlıklı erişkin erkek olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların yaz ve kış sonu 25-OHD ve kalsiyum düzeyleri çalışılmış, yaz sonunda 49 ng/ml olan 25-OHD düzeyi kış sonuna 30 ng/ml düzeyine düşmüştür. Mevsimsel farklılık 20 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Kalsiyum seviyesinde düşüklük

görülmemiştir (72,16). Başka bir çalışmada 212 olgu alınmış, kış ve yazın 25-OHD düzeyleri ölçülmüştür. Kışın 25-OHD düzeyi erkeklerde $24,9 \pm 8,7$ ng/ml, kadınlarda $22,4 \pm 8,2$ ng/ml tespit edilmiş, yaz sonunda bakıldığında erkeklerde 25-OHD düzeyi $31,0 \pm 11,0$ ng/ml, kadınlarda $25,0 \pm 9,4$ ng/ml tespit edilmiştir. Kadınlarda mevsimsel değişim artışı %13, erkeklerde %14 olarak bulunmuştur (kadınlarda $p=0,0009$, erkeklerde $p=0,033$). Bu mevsimsel düzey farklılığın kışların uzun ve soğuk olması, gün ışığından yararlanım saatlerin kısalmasına bağlı dolayı olduğu düşünülmektedir (72,17). Bizim çalışmamızda kış ve yaz dönemleri farklı olarak çalışılmadı.

Serum PTH seviyeleri de serum 25-OHD'nin mevsimsel değişimi ile yakın ilişki göstermektedir. Sağlıklı kişilerde kemik turnover spesifik markırlarının da anlamlı mevsimsel değişiklik gösterdiği bildirilmiştir (107). Hatta kemik dansitesinde de mevsimsel değişim bildiren çalışmalar vardır (108). Ancak başka çalışmalar bu bilgiyi desteklememiştir (109).

Bir santimetrekaare (cm^2) deri bir saat süreyle güneş ışınlarına maruz kaldığında, bu alanda 6 IU D vitamini üretildiği bildirilmiştir (110). Buna göre bir yenidoğan, yalnız yüzü güneş ışığına maruz kaldığında bile her saatte en az 400 İÜ D vitamini üretebilmektedir (92). Zaten tavsiye edilen günlük D vitamin miktarı da bu kadardır (111). Bu bize yaşam tarzının ve günlük D vitamini alımının giyinme tarzı kadar önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle güneşle yeterince temas edemeyen kişilerde D vitamin replasmanı önerilmektedir. Son zamanlarda özellikle deride D vitamin sentez kapasitesi azalmış yaşlılarda tavsiye edilen D vitamin alım miktarları arttırılmıştır (43). Denizaltılarda üç ay boyunca güneş görmeyenlerde yapılan bir çalışmada, günlük 600 İÜ D vitamin alımının, serum 25-OHD seviyelerini normal sınırdaki tutmak için yetmediği gösterilmiştir (2). D vitamin desteği ile 25-OHD düzeyleri 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerine çıkarıldığında 1,25-OHD düzeylerinde artış gösterilmiştir.

Multivitamin prepatları hipovitaminöz D'den koruyucu değildir. Bu preperatların çoğunluğu $10 \mu\text{gr}$ D vitamini içerir. Postmenopoz durumundaki kadınlarda kemik kaybını önlemede günlük $5 \mu\text{g}$ D vitamini alımının, $20 \mu\text{g}$ 'a göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. $10 \mu\text{g}$ D vitamin, diyetle kalsiyum içeriği yüksek

olanlarda dahi kırıklara karşı koruyucu olmazken, 20 µg vitamin D diyetle kalsiyum içeriği yüksek olanlarda bile kırık riskini azaltmıştır.

Günlük >800 IU D vitamini kullananlarda %26 kalça kırığında, %23 nonvertebral kırıklarda, pleseboya göre azalma görülmüştür (88). 400 IU kullananlarda yapılan diğer çalışmalarda koruyucu etkisi gösterilmemiştir (88,11).

Aktif metabolit olan 1,25-OHD, PTH salınımı ve kollojen tip 1 yapımını azaltmakta, kalsiyum emilimi, osteoklast kemik yıkımını, osteoblast yapımını uyarmaktadır. Muskuler fonksiyonu, insülin salınımını etkiler, musküler hücreler D vitamin reseptörü içermektedir. Geniş popülasyonda yapılan NHANES III çalışmasında, D vitamin düzeyinin yüksekliği, yürüme testini ve destek testini pozitif olarak etkiler. Kas fonksiyonu 25-OHD düzeyi 30 ng/ml değerinden yüksek düzeylerde olduğunda optimum olarak sağlanmış olur (28,1). Başka bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile fiziksel performans arasındaki ilişki araştırılmış ve D vitamin düzeyi ile performans arasında ilişki gösterilememiştir (28,16).

Bizim çalışmamızda kas ve iskelet sistemi semptomları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Birleşik Arap Emirlikleri'nde fibromiyalji ve kas ağrılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, bu şikayetlere sahip arapların %86'sında, hintli-pakistanlıların %87'sinde, beyaz ırktan olanların %8'inde vitamin D eksikliği tesbit edilmiştir. Vitamin D eksikliği saptananlar arasında peçeli ve peçesiz hasta dağılımı hemen hemen aynıdır. Yapılan vitamin D tedavisinde hastaların %90'ından olumlu yanıt alınmıştır (112).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada, musküler güçte ve kas kitlesinde yaşla birlikte azalma görülmüştür (6). Suudi Arabistan'da yapılan çalışmada sırt ağrısı olan hastalara D vitamin tedavisi verdikten sonra %95 düzelme görülmüştür (32).

D vitamin eksikliğinde kaslarda güçsüzlük, düşmelerde artma olmaktadır (35,48,49,50). D vitamin eksikliği olan olgularda yapılan çalışmalarda, D vitamin

eksikliğinin miyopati ilişkisini açıklamak için biyopsi yapılmış, biyopsi sonuçlarında tip 2 fiber atrofi tespit edilmiştir. Bu da azalmış kas gücü, vücut direnci ve düşmelerin sebebini açıklamaktadır (35,48,49,50,51,52,53). Bir çok çalışmada, D vitamini ve kalsiyum desteğinden sonra fiziksel fonksiyonlarda düzelme grlmştir (35,54,55,56,57,58,59,60). Bir çok çalışmada, D vitamin tedavisini kalsiyum tedavisi ile birlikte almayanlarda herhangi bir düzelme görülmemiştir (35,56,61,62,63).

Erişkinlerde yapılan çalışmada 25-OHD düzeyleri ile vücut kitle indeksi, hiperglisemi, hipertriglisedimi arasında ters ilişki bulunmuştur (88,63-65). Yüksek vücut kitle indeksi D vitamininin adipoz dokuda sekestre olarak, D vitamin düzeyini düşürür (95). Anoreksia nevrozası olan adlasan kızlarda, D vitamin düzeyi düşüklüğüne daha az rastlanmaktadır. Buda D vitamininin sekestre olması hipotezini desteklemektedir (96). Bizim alışmamızda boy, kilo, vücut kitle indeksi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 25-OHD düzeyleri, olguların cinsiyeti erkek(n=52), kadın (n=126), giyim tarzları (güneşten faydalanabilecek şekilde giyinenen kadınlardan (n=57) ve el ve yüzleri kapalı olan kadınlardan(n=69) oluşuyordu), cilt renkleri beslenme durumları, vücut kitle indeksleri, sigara ve alkol kullanma durumları, nonspesifik kas ve iskelet sistemi şikayetleri ile ilişkisi incelendi.

Olguların %64,6'da D vitamin düzeyi normal, %35,4'de ise D vitamin düzeyi düşük olarak bulundu. D vitamin eksikliği erkeklerde %12,7, kadınlarda %87,30 bulundu. Kadınlarda vitamin D eksikliği erkeklere göre anlamlı olarak daha sıklıkla.($p<0.0001$)

D vitamin eksikliği örtülü olguların %69,10'da, örtülü olmayan olguların kadın olguların ise %30,90'da düşük tespit edildi. Kadınların örtülü olup olmamaları ile D vitamin düzeyleri arasında anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi.($p<0,05$)

Olgularda, günlük D vitamin içerikli besin alışkanlığı (süt, yogurt, peynir) D vitamin düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi.($p>0,05$)

D vitamin düzeyi ile yaş, boy, kilo, vucut kitle indeksi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi.($p>0,05$)

Sigara ve alkol kullanımının, D vitamin düzeyine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Olgularda nonspesifik kas ve iskelet sistemi semptomları ile D vitamin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı istatistiksel bulgu tespit edilmedi.

Olgularda cilt rengi ve D vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

PTH ve 25-OHD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı.($p<0,003$). Serum kalsiyum değerleri ile 25-OHD düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı.($p<0,0001$). 25-OHD düzeyleri ile fosfor, ALP arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Güneşle sınırlı temas, giyim şekli vitamin D sentezini kısıtlamaktadır. Güneşle sınırlı teması olan kişilerde D vitamini takviyesi yapılmalıdır. Amerika ve Avrupa ülkelerinde olduğu gibi bizim ülkemizde de ekmek,süt ve süt ürünlerine D vitamini eklenebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Lips. P. Vitamin D physiology. Progress in Biophysics and Molecular Biology 2006;92:4-8
- 2.Vieth R. D vitamini supplementation, 25 hydroxy D vitamin concentration and safety, Am J Clin Nutr 1999,69:842-56
- 3.Stewart AF, Broadus E.Mineral metabolism. In:Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, editors.Endocrinology and Metabolism. United states of America:Mc Graw-Hill Book Press;1987.P1317-1581.
- 4.Aarskog D, Harrison H. Disorders of Calcium, phosphate, PTH and D vitamin.In: Kappy MS,Blizzard RM, Migeon CJ, editors. Wilkins the diagnosis and treatment of Endocrine Disorders in Childhood and adolescence. USA:Caharles C Thomas Company Press;1994.P.1027-1083
- 5.Aurbach GD, Marx SJ, Spigiel AM.Parathyroid hormon, calcitonin and the calciferols. In:Wilson JD, Foster DW, editors, Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia:WB saunders Company Press;1992.P.1397-1476
- 6.Fraser DR. The physiological economy of vitamin D. Lancet 1983;8331:969-970
- 7.Zittermann A. D vitamini in preventitive medicine:are we ignoring the evidence. Br J Nutr 2003;89(5);552-72
- 8.Aurbach GD, MarxSJ, Spiegel AM, Metabolic Bone Disease. In:Wilson JD, Foster DW, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia:WB Saunders Company Press:1992.P.1477-1517
- 9.Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action Osteoporos Int 1998;Suppl 8:13-19

10.Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In:Brook CGD, Hindmarsch PC,editors. Clinical pediatrie Endocrinology Oxford:Blackwell Science Press;2001.P.377-389

11.Curran JS, Bearness LA. D vitaminiefficiencies and excess.In:Behrman RE, Kliegman RM, jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia:WB saunders Co.Press;2000.P.176-188

12.Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde D vitamini. Katkı pediatri dergisi 1990;11(4):345-350

13.Haddad JG. D vitamini-solar rays, the milky way or both. New Engl J. Med 1992;326(18):1213-1214

14.Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu and Vieth R.Evidence tahat vitamin D3 increases serum 25 hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr 1998;68:854-858

15.Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. Pediatr Clin North Am 1990;37(6):1441-1465

16.Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC. Effects of skin thickness, age, body fat and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr 1993;58:882-85.

17.Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J of Clin Nutr 2000;72:690-693.

18.Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 1998;78:1193-1231

19.Clements MR, Chalmers TM, Fraser DR. Enterohepatic circulation of vitamin D: a reappraisal of the hiypothesis. Lancet 1984;1376-1379

20.Kawashima H, Kurokova K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. Kidney Int 1986;29:98-107.

21.Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DELuca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:406-411.

22.McKenna MJ, Freaney R. Sekondery hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8:3-6.

23.Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345:104-107

24.Gertner JM. Rickets and other disorders of vitamin D and phosphate metabolism. In:Lifshitz F,editörs.Pediatric Endocrinology. New york:Marcel Dekker Press;1996.P.507-519

25.Coskun T.D vitamini yeterisizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990;11:369-379

26.Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the Vitamin D endocrine system in health and disease. *New Engl J Med* 1989;320:980-991

27.Chesney RW. Metabolic Bone disease. In:Behrman RE, Kligmen RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of pediatrics*. Philadelphia:WB Saunders Co. Press;2000.P.2132-2138.

28.Feldman,D.Pike, J.W, Glorieux, F.H,2005. Vitamin D, second ed.Elsevier, Academic Press, London, San Diego

29.Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: A story beyond calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19(6):715-737

30.Perheentupa J. Hypoparathyroidism and mineral homeostasis. In:Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New york:Marcel Dekker Press;1996.P.433-471.

31.Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-87

32.Mark L.S, Simon S, Valerie E.S. Vitamin D. *Australian Family Physcian*. 2008(37);12

33.Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-194

34.DeLuce HF, Schones HK. Vitamin D:Recent advances. *Annu Rev Biochem* 1983;52:411-439

35.Anne E Wolff, Andrea N Jones and Karen E Hansen. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008(4);580-588

36.Fraser D, Scriver CR. Hereditary disorders associated vitamin D resistance or defective phosphate metabolism. In:De-Groot L, Besser G, eds. *Endocrinology*. Vol 2. New York:Grune and Stratton 1979:797-807

37.Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Ballieres Clin Endocrinol Metab*. 1997;11:145-163

38.Block GA, Kevin J. Cinacalcet for sekondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-1524.

39.Holick M F, Krane S M, Potts JT. Calcium, phosphorus and bone metabolism:calcium regulating hormones. In:Fauci AS, et all, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw Hill, New York 1998:2214-2227.

40.Hutchison FN, Bell NH. Osteomalacia and rickets. *Semin Nephrol*. 1992;12:127-145

41.Holick MF. McCollum award lecture, 1994:Vitamin D new horizons for the 21. century. *AM J clin Nutr* 1994;60:619-630

42.Holick MF. Vitamin D. In:Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health disease*. Lea and Fabiger, Philadelphia 1993:308-325

43.Standing Committe on the Scientific Evaluation of dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intake for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington DC:National Academy Press, 1997

44.Root AW, Diamond FB. Calcium metabolism. Sperling MA, editor. Sperling Pediatric Endocrinology. Philadelphia:Saunders Press;2002.P.65-69

45.Holick MF. Vitamin D:a millenium perspective. J Cell Biochem 2003;88:296-307

46.Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃:exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. J Clin Endocrinology Metabolism 1988;67:373-378

47.Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB. The impact of atmospheric pollution on vitamin status of infants and toddlers in Delhi, India. Arch Dis Child 2002;87:111-113

48. Menkes CJ. Diagnosis and treatment of osteomalasia

49.Specker BL, Valanis B, Hertzberg V et al. Sunshine exposure and serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast fed infants. J pediatr 1985;107-372-6

50.Clements TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃, Lancet 1982;6:74-76

51.Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. Pediatrics in Review 2000;21(9):296-302

52.Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989;Nov 4:110-1105.

53.Wielen RP, Löwik MR, Berg H, Groot LC, Haller J et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet 1995;346:207-210

54.Health DA, Shaw NJ. Disorders of calcium and bone metabolism. In:Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. Blackwell Science Press;2001.P.390-410.

55.Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:169-73.

56.Casella SJ, Reiner BJ, Chen TC et al. A possible genetic defect in 25 hydroxylation as a cause of rickets. *J Pediatr* 1994;124:929.

57.Nutzenadel W, Mehls o, Klaus G.A new defect in vitamin D metabolism. *J pediatrics* 1995;126:676

58.Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism.Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR editörs. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia:WB Saunders PRESS;1998.P.1115.

59.Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinol Metab Clin* 2000;29(3):611-627

60.Holick MF,M.D.,Ph.D. Medical Progress Vitamin D deficiency.*N Eng J Med* 2007;357:266-81

61.Holick MF, Garabedian M. Vitamin D:photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In:Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th. ed. Washington, DC:American Society for bone and Mineral Research, 2006:129-37

62.DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:Suppl:1689S-1696S

63.Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25 hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-6

64.Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalance of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24

65.Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351:805-6

66.Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. In:Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds, *Vitamin D*.2nd ed. Boston:Elsivier Academic Press,2005;1065-84

67.Aaron JE, Gallagher JC, Anderson J, et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *Lancet* 1974;1:229-33

68.Gloth FM III. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome. *Arch Intern Med* 1991;151:1662-4

69.Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female:effect of Vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1998;1:201-4

70.Plotnikoff GA, Quigley JM, Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70

71.Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willet WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28

72.Francisco B, Luiz G, Patricia D, Catia E, Cristina F. Vitamin D deficiency:A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 50.th 2006

73.Root AW, Diamond FB.Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent.In:Sperling MA,editor.Sperling *Pediatric endocrinology*.2.nd ed.Philadelphia:Saunders Press;2002.P.629-669

74.Maria do Carmo Sitta, Stella V.A Cassis, Nidia C Horrie, Rosa M.A Moyses, Vanda Jorgetti, Luiz E:G. Letter to the editor: Osteomalacia nad vitamin D deficiency in the elderly

75.Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LMQ, Viera JGH, Kunii I, et al. Influenza of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo, Brazil. *Osteoporosis Int.*2005;16:1649-54.

76.Autier P, Gandini S, Vitamin D supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Int Med.*2007;167:1730-37

77.Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents:what we know?. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Jun 4

78.Narchi H, Jamil ME, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001;84:501-503.

79.Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;11-12:405-435

80.Scharla S. Diagnosis of disorders of vitamin D-metabolism and osteomalacia. *Clin Lab.*2008;54(11-12):451-9

81.Walter Siegenthaler. Differential diagnosis in internal medicine:from symptom to diagnosis. 1. Baskı , Germany;Thieme,2007:371-376

82.Ukinc K. Severe osteomalacia presenting with multiple vertebral fractures:a case report and review of the literature. *Endocrine*,2009

83.Guzel R,Kozanoğlu, E,Guler Uysal F, Soyupak S. Vitamin D status and Bone Mineral Density of Veiled and Unveiled Turkish Women. *Journal of Womens's health and gender-Based medicine.* 2001(10):8

84.Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z,Hollick MF, Clothing prevents ultraviolet B radiation dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;4:1099-1103.

85.Matsuoka LY,Ide L, Wortsman J,MacLaughlin JA,Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D synthesis. *J clin Endocrinol Metab* 1987;64:1165-1168

86. Peacock M, Selby P, Brown B, Horton L. Vitamin D deficiency, insufficiency and intoxication. In: Norman AW, Schaefer K, eds. Vitamin D. Chemical, Biochemical and Clinical Update. de Gruyter, Berlin 1985:569-570

87. Thomas MK, Lylo Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:773

88. Susanna Y.H, Catherine M.G. Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008(9):161-170

89. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of Internal Medicine* 2000;247:260-268

90. Grootjans-Geerts I, Wielders JP. A pilot study of hypovitaminosis D in apparently healthy, veiled, Turkish women: severe vitamin D deficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1100-1101.

91. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;15:1856-1862

92. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *European Journal of Clinical Investigation* 2003;33:323-331

93. Raymond D, Zeina H, Dalal A, Nayana P. Severe Vitamin D deficiency in Arab-American women living in Dearborn, Michigan. *American association of Clin Endocrinol* 2009;15:35-40

94. Alagöl F, Shiahdeh Y, Boztepe H, Tanakol R. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:765-770

95. Al Arabi KM, Elidrissy AW, Sedrani SH. In avoidance of sunlight a cause of fractures of the femoral neck in elderly Saudis. *Med* 1984;36:273-279
96. Hochwald V, Harman-Boehml, Castel H. Hypovitaminosis D among inpatients in a sunny country. *Isr Med Assoc J*. 2004;6:82-87
97. El Sonbaty MR, Abdul Ghaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:315-318
98. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;12:931-935.
99. Berger CE, Marteau R, Pabinger C, Kroner A, Orgis E, Engel A. decreased cutaneous vitamin D synthesis in heavily melanized individuals: a rare cause for pathologic fractures of the hip. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:186-190
100. Cameron C. G, Clare R. W, Sue C. Vitamin D deficiency in elderly childhood: prevalent in the sunny South Pacific CC Grant et al. *Public Health Nutrition*:2008;1-9
101. Güzel R, Kozanoğlu E, Uysal G. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gender Based Med* 2001;10:765-770.
102. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25 dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987;45:755-763.
103. Fuleihan GE-H, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Shahine CH et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107(4):762-763.
104. Guillemant J, Le H-T, Maria A, Allemandou A, Peres G et al. Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effects on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 2001;12:875-879.

105. Du X, Greenfield H, Fraser DR, Ge K, Trube A et al. Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing. *Am J Clin Nutr* 2001;74:494-495
106. Lehtonen Veromaa M, Mottonen T, Irjala K et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9 to 15 years old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:746-751
107. Woitge HW, Scheidt-Nave C, Kissling C, Leidig-Bruckner G, Meyer K, Grauer A, Scharla SH, Ziegler R, Seibel MJ. Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:68-75
108. Vanderschueren D, Gevers G, Dequeker J, Geusens P, Nijs J, Devos P, De Roo M, Bouillon R. Seasonal variation in bone metabolism in young healthy subjects. *Calcif Tissue Int* 1991;49:84-89
109. Overgaard K, Nilas L, Johansen JS, Christiansen C. Lack of seasonal variation in bone mass and biochemical estimates of bone turnover. *Bone* 1988;9:285-288
110. Beckemeier H. Produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. *J Physiol Chem* 1959;214:120
111. Loomis WF. Synthesis of vitamin D. *Science* 1967;157:501.
112. Humerira B, Mirna D. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol* 2009;10:1007-1146