

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GERONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE YAŞLI NÜFUSUNDA BİLİŞSEL GERİLEME
İLE D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ İLİŞKİSİ:
SİSTEMATİK BİR İNCELEME**

Ferda ÇAKIROĞLU

YÜKSEK LİSANS

2022-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
GERONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE YAŞLI NÜFUSUNDA BİLİŞSEL GERİLEME
İLE D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ İLİŞKİSİ:
SİSTEMATİK BİR İNCELEME**

Ferda ÇAKIROĞLU

YÜKSEK LİSANS

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan Hüseyin BAŞIBÜYÜK

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2022-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Gerontoloji Anabilim Dalı Gerontoloji Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir./...../.....

İmza

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan Hüseyin BAŞIBÜYÜK
Akdeniz Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Işıl KALAYCI
Süleyman Demirel Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Nilüfer KORKMAZ YAYLAGÜL
Akdeniz Üniversitesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Ferda ÇAKIROĞLU

Prof. Dr. Hasan Hüseyin BAŞIBÜYÜK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın oluşturulması ve yürütülmesinde emeği geçen danışman hocam Prof. Dr. Hasan Hüseyin Başbüyük'e,

Tezimi baştan sona okuyarak katkı ve önerileri ile tezin içeriği ve yapısını önemli ölçüde geliştiren Uzman Biyolog Saadet Tiryaki ve Uzman Biyolog Serhat Bozkurt'a minnettarım. Yardım ve katkıları olmasa idi bu tezin tamamlanması mümkün olmayacaktı.

Prof. Dr. İsmail Tufan'a, istatistik bilgilerinde destek sağlayan Tıp Fakültesi Bioistatistik bölümünden Dr. Kemal Hakan Gülkesen'e, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimi Dr. Mehmet Özen'e ve Halk Eğitimden Dr. Remziye Nur Eke'ye, Akdeniz Üniversitesi Tazelenme Üniversitesi ve Gerontoloji bölümünün tüm akademik kadrosu ve öğrencilerine, Biyoloji bölümünden Prof. Dr. Kayahan Fışkın, Prof. Dr. Atilla Yanıkoğlu ve Doç. Dr. Mehmet Akif Kılıç'a,

Kızlarım Bahar ve Şirin'e

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç: Türkiye’de yaşlı popülasyonunda D vitamini yetersizliği ile bilişsel bozukluk ve demans, Alzheimer (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) ilişkisini konu alan araştırmaların sistematik derleme yapılarak incelenmesi sonucu kanıta dayalı bilimselliği ispatlanmış verilerin elde edilmesi ve literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Türkiye’deki yaşlılarda D vitamini yetersizliği ile bilişsel durum ve demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları ilişkisini içeren daha önce yapılmış literatürdeki araştırmalar sistematik derleme ile taranmış ve incelenmiştir. Araştırma konusundaki ikincil veriler Google Akademik, Pubmed Health, DergiPark, Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanlarında araştırılmıştır. Literatürde 1965-2021 ve 1970 – 2021 yılları arasında yayınlanmış, araştırmalar PRISMA ile önceden kararlaştırılmış kriterlere göre ayıklanmış ve değerlendirilmeye kabul edilmiştir.

Bulgular: Kriterleri karşılayan 6 araştırma makalesi ve 4 tez olmak üzere toplam 10 çalışma değerlendirmeye kabul edilmiştir. Bu çalışmalar yöntem, denek sayısı, D vitamini eşik değerleri, bilişsel ölçüm testleri açısından detaylı olarak değerlendirilmiştir. Demans, AH ve PH olan bireylerin D vitamini düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. D vitamini yetersizliği özellikle bakım merkezlerinde yaşayan bireyler için hayati önem taşımaktadır.

Sonuç ve Tartışma: Türkiye’de ve dünyada ileri yaştaki bireyler arasında demans, AH ve PH gibi hastalıklar artmaktadır. Araştırmalar bilişsel bozukluk ile D vitamini eksikliği/yetersizliği arasındaki ilişkinin önemini göstermektedir. Araştırmalarda kullanılan yöntem ve eşik değerleri, denek sayısı gibi farklılıklar karşılaştırmanın güvenilirlik istatistiksel açıdan düzeyini azaltmaktadır. Hastalık teşhisinde D vitamini biyobeliteç olarak kullanılabilir. Bazı araştırma sonuçları D vitamini düzeyi ve bilişsel işlev arasındaki ilişki olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte güçlü kanıtlar için detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İleri yaş, D vitamini yetersizliği, Bilişsel bozukluk, Demans, Alzheimer, Parkinson, Sistemantik derleme

ABSTRACT

Objective: This research aims to obtain evidence-based scientifically proven data and contribute to the literature as a result of systematic review of studies on the relationship between vitamin D deficiency and cognitive impairment such as dementia, Alzheimer's (AD) and Parkinson's (PD) in the older population in Turkey.

Method: Published studies covering the relationship between vitamin D deficiency and cognitive status, dementia, AD and PD in the older adults in Turkey, were scanned and examined under the systematic review approach. Secondary data were accomplished from the data base of Google Academic, Pubmed Health, DergiPark, National Thesis Center of the Council of Higher Education. The studies published between 1965-2021 and 1970-2021, were searched and selected according to criteria previously agreed with PRISMA and accepted for evaluation.

Results: A total of 10 studies, including 6 research articles and 4 graduate theses, were accepted for the evaluation. These studies were evaluated in detail in terms of method, number of subjects, vitamin D threshold values and cognitive measurement tests. Vitamin D levels of individuals with dementia, Alzheimer's and Parkinson's disease were found to be low. Vitamin D deficiency is of vital importance, especially for individuals living in care centers.

Conclusion and Discussion: Diseases such as dementia, AD and PD are increasing among older individuals in Turkey and in the world. Research shows the importance of the relationship between cognitive decline and vitamin D deficiency. Differences such as the methods and threshold values and the number of subjects in the studies reduce the statistical level of reliability of the comparison. Vitamin D can be used as a biomarker in disease diagnosis. Although some research results show the relationship between vitamin D level and cognitive function, detailed research is required for strong evidence.

Keywords: Older adults, Vitamin D deficiency, Cognitive impairment, Demans, Alzheimer, Parkinson, Systematic review

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. D Vitamini	4
2.2. D Vitamini Emilimi ve Metabolizması	4
2.3. D Vitamininin Taşınması ve Hücre İçi Aktivitesi	5
2.4. D Vitamininin Doğal Kaynakları	6
2.5. D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi	7
2.6. D Vitamini Eksikliği	8
2.7. D Vitamini Eksikliğinde Supleman Uygulaması	9
2.8. Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği	9
2.8.1. Bakım Evlerinde Yaşayan Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği	10
2.9. D Vitamini Eksikliği ve Yaşlılıkta Kronik Hastalıklar	11
2.10. D Vitamini ve Sinir Sistemi	12
2.10.1. D Vitamininin Sinir Sistemindeki Antioksidan Rolü	13

2.10.2. D Vitamini ve Başışıklık Sistemi	13
2.10.3. Bilişsel Sağlık	14
2.10.3.1. Bilişsel Bozukluk ve D Vitamini Eksikliği	18
2.10.4. Nörodejeneratif Hastalıklar ve D Vitamini İlişkisi	19
2.10.4.1. Demans	19
2.10.4.2. Alzheimer Hastalığı	22
2.10.4.3. Parkinson Hastalığı	24
2.10.5. D Vitamini ve Demans, AH ve PH İlişkisi	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Araştırmanın Amacı	34
3.2. Araştırmanın Modeli	35
3.3. Araştırmanın Soruları	35
3.4. Araştırma Yapılan Veritabanları	35
3.5. Veri Toplama Araçları	35
4. BULGULAR	40
5. TARTIşMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİş	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Bazı besinlerin D vitamini ortalama değerleri	7
Tablo 2.2.	Dünya’da 60 Yaş ve Üzeri Nüfus Yüzdesi	10
Tablo 2.3.	Yaşlanma ve bilişsel bozulmaya bağlı bulgular arasındaki farklılıklar	18
Tablo 2.4.	Demans sürecinde gözlenen SMMT puanları	20
Tablo 2.5.	Demans tiplerine göre yapısal ve fonksiyonel görüntüleme bulguları	27
Tablo 4.1.	D vitamininin bilişsel bozukluk, demans, alzheimer, parkinson hastalıklarıyla ilişkisi hakkında çalışmaya dahil edilen tezler	40
Tablo 4.2.	D vitamininin bilişsel bozukluk, demans, alzheimer, parkinson hastalıklarıyla ilişkisi hakkında çalışmaya dahil edilen makaleler	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	D Vitaminin vücuttaki metabolizması	5
Şekil 2.2.	Normal, Hafif Bilişsel Bozukluk, Demans evreleri klinik ve laboratuvar göstergelerinin değişimi	16
Şekil 2.3.	Bozulmuş D vitamin homeostazının nörolojik hastalıklar ve altında yatan mekanizmalar ile ilişkisinin şematik genel görünümü	26
Şekil 2.4.	Alzheimer hastalığında D vitaminin nöron koruyucu rolü	30
Şekil 3.1.	Araştırmanın PRISMA akış şeması	37

SİMGELER ve KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid Beta plakları
AH	: Alzheimer Hastalığı
BADL	: Gündelik yaşamda temel aktiviteler (Basic Activities of Daily Living)
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CaBP	: Kalsiyum Bağlayıcı Protein
DBP	: Albümin promotörü D bölgesi (albümin D-box) bağlayıcı proteini
ETS	: Electron Transport System (Elektron Transport Zinciri)
GDÖ	: Geriatrik Depresyon Ölçümü
GDS-15	: Geriatric Depression Scale Short Form
GİS	: Gastro İntestinal System
GGT	: Gamma Glutamil Transpeptidaz
HBB	: Hafif Bilişsel Bozukluk
İST	: İz Sürme Testi
MoCA	: Montreal Bilişsel ölçüm testi (Montreal Cognitive Assessment)
MMSE	: Mental test
NHANES	: National Health and Nutrition Health and Nutrition surveys; (Uluslararası sağlık ve Beslenme Araştırmaları)
Ort.	: Ortalama
P	: İstatistiksel Anlamlılık

PH	: Parkinson Hastalığı
PTH	: Parathroid Hormon
RİSET	: Rey İşitsel Sözel Testi
SMMT	: Standardize Mini Mental Testi
Tau	: Tau proteinleri
TSH	: Troid Stimüle Eden hormon
VDR	: Vitamin D reseptörü
WHO	: Dünya sağlık örgütü (DSÖ)

1. GİRİŞ

D vitamini, pek çok besin kaynağından diyetle alınabilen ve yeterli güneş ışığına maruz kalındığında endojen olarak sentezlenebilen hormon işlevli bir moleküldür. D vitamini eksikliğinin çok sayıda kronik hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu bildirilmektedir (Acarkan, 2015; Marcos-Perez ve ark., 2020). Yakın geçmişe kadar, D vitaminin özellikle kemik sağlığı ve kalsiyum düzeyleri ile ilişkisi iyi bilinmekteyken, güncel çalışmalarda D vitamininin 20 ile 2000 arasındaki genin ifadesini etkilediği, kalsiyumun yanında fosforun taşınmasını da uyardığı ve D vitamini reseptörlerinin (VDR) vücutta çok sayıda dokuda bulunduğu ortaya konulmuştur. Hipotalamus, talamus gibi nöral yapılarda ve diğer beyin bölgelerinde de D vitamini reseptörleri bulunmaktadır. Bu nedenle, D vitamini eksikliğinin beyin fonksiyonlarına etkisini, bilişsel bozukluk ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisini ortaya koymaya yönelik araştırmalar artmıştır. Özellikle yaşlılarda D vitamini eksikliğinin bilişsel bozukluk ve nörodejenerasyonla ilişkisi dikkat çekmektedir (Açık ve Yabancı, 2018; Börekçi Öncül, 2019).

Günümüzde genel nüfus içindeki oranı artmakta olan yaşlılarda, ilerleyen yaşla birlikte kırılabilirlik ve çeşitli hastalıklara yakalanma riski artmaktadır. Bu nedenle, kronik hastalıkların önlenmesi ve erken tanı konabilmesi için yaşlılık araştırmaları hız kazanmıştır (Kutsal, 2010; Aslan ve Ertem, 2012). Kırılgan yaşlılarla yapılan egzersizlerde, egzersiz biter bitmez işlevsel kazanımlarının eski haline hızla döndüğü gözlemlenmiştir (Spirduso ve ark., 2016).

Yaşlılarda osteoporozis, hipertansiyon, diyabet (Yılmaz ve Toprak, 2021; Nur Eke ve ark., 2019; Nur Eke ve Özen, 2020), tiroid hastalıkları, kalp-damar hastalıkları (KVH) (Buell ve ark., 2009), kanser ve immünolojik hastalıklar yaygın kronik hastalıklardır (Özçelik Çalışkan ve ark., 2012). İlerleyen yaşla birlikte bilişsel fonksiyonlarda bozulmalar ve nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. Damarsal hasar, kan beyin bariyerinin bozulması ve serebral kan akımının azalması, bilişsel fonksiyonların bozulmasına neden olmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklardan demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı tanıları, hastalıklar ilerledikten sonra konabilmektedir. D vitamini düşük olanlarda kötü bilişsel fonksiyon ile ilişkili kanıtlar bulunmuştur (Wilkins ve ark., 2006; Dursun ve ark., 2019). Bilişsel fonksiyon

bozukluğunun D vitamini eksikliğinin ortadan kaldırılması ile düzeltilebileceği yönünde kanıtlar vardır (Yeşil ve ark., 2015; Gschwind ve ark., 2013; Uğur, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü, sağlıklı olma durumuna ilişkin olarak “sağlık, sadece hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, bedence, ruhça ve sosyal yönden tam iyilik halidir” tanımını önermiştir (WHO, 2012). Ancak sağlık ve tanımdaki iyilik hali, ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan çeşitli sebeplerle bozulabilmektedir. Araştırmalar, bilişsel sağlığı iyi olan bireylerin öz güveni yüksek, kimseye ihtiyaç duymadan günlük işlerini ve sosyal yaşantılarını devam ettirebildiklerini göstermektedir (Barragán Martínez ve ark., 2019; Şahin, 2020). Yaşlı bireylerde sağlığın korunması, yaşın ilerlemesiyle ortaya çıkan kırılganlığın ve buna bağlı olarak gelişen hastalıkların geciktirilmesi ve önlenmesi, bilişsel kapasitenin korunması, yaşlılık döneminin bağımsız olarak sürdürülebilmesi bakımından son derece önemlidir. Bilişsel sağlığın korunmasına yönelik müdahaleler, yaşlıların yaşam kalitesi ve iyilik hallerine olumlu etki edeceği gibi toplumsal ve ekonomik kazanımlar da sağlayacaktır. Bilişsel rezervin korunması ve bilişsel düşüşün geciktirilmesi ve önlenmesi, öncelikle bilişsel fonksiyonları olumsuz etkileyen durumların ortadan kaldırılmasıyla sağlanabilir. D vitamini eksikliği, bilişsel fonksiyonları negatif yönde etkileyen, tedavi edilebilen bir durumdur. Bu tezde gerontolojide önemli olan bireyin yaşantısı boyunca uyumuna yardımcı olan yaşam boyu öğrenme teorisi (Long Life Learning Theory; LLL) ve optimal beslenmeyi sağlayan nutra-genom teorilerinden yararlanılmıştır (Quadagno, 2008; Tufan, 2017).

Literatürde, D vitamini eksikliği ile bilişsel bozukluk ve nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Ülkemizde D vitamini eksikliğinin prevalansını ve bilişsel düşüşle ilişkisini ortaya koymayı amaçlayan araştırmalar her geçen gün artmakla birlikte, bu konuda literatürde eksiklikler olduğu görülmüştür. Bunun yanında, ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçlarını ele alan bir sistematik derleme bulunmamaktadır. Sistematik derlemeler, bir konuda yapılmış çok sayıda çalışmanın ele alınması ve sentezlenmesi ile daha güçlü kanıtlar üretmeleri bakımından önemlidir ve ilgili alana literatür katkısı sağlayan çalışmalardır. Bu çalışmada, Türkiye popülasyonunda D vitamini eksikliği ve bunun bilişsel bozukluk ve demans, Alzheimer (AD) ve Parkinson (PD) ilişkisini konu alan araştırmalar sistematik derleme yöntemiyle incelenip konuya ilişkin kapsamlı bilgiler elde edilerek literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır. Araştırmadan elde edilen

sonuçlar doğrultusunda, vücutta pek çok işlevi olan D vitamini eksikliğine karşı alınacak önlemlere dikkat çekmek, yaşlı nüfusta artan bilişsel gerilemenin yanısıra teşhisi gecikebilen demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalıklarına karşı önleyici müdahalelerin planlanmasına katkı sağlanması hedeflenmiştir. Bu kapsamda araştırmanın amacı; ileri yaştaki bireyler arasında sıklıkla karşılaşılan bilişsel bozukluk problemi ve D vitamini eksikliğinin Türkiyedeki durumunu değerlendirmek ve demans, AH ve PH gibi hastalıklarla ilişkisi konusunda kanıt aramaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

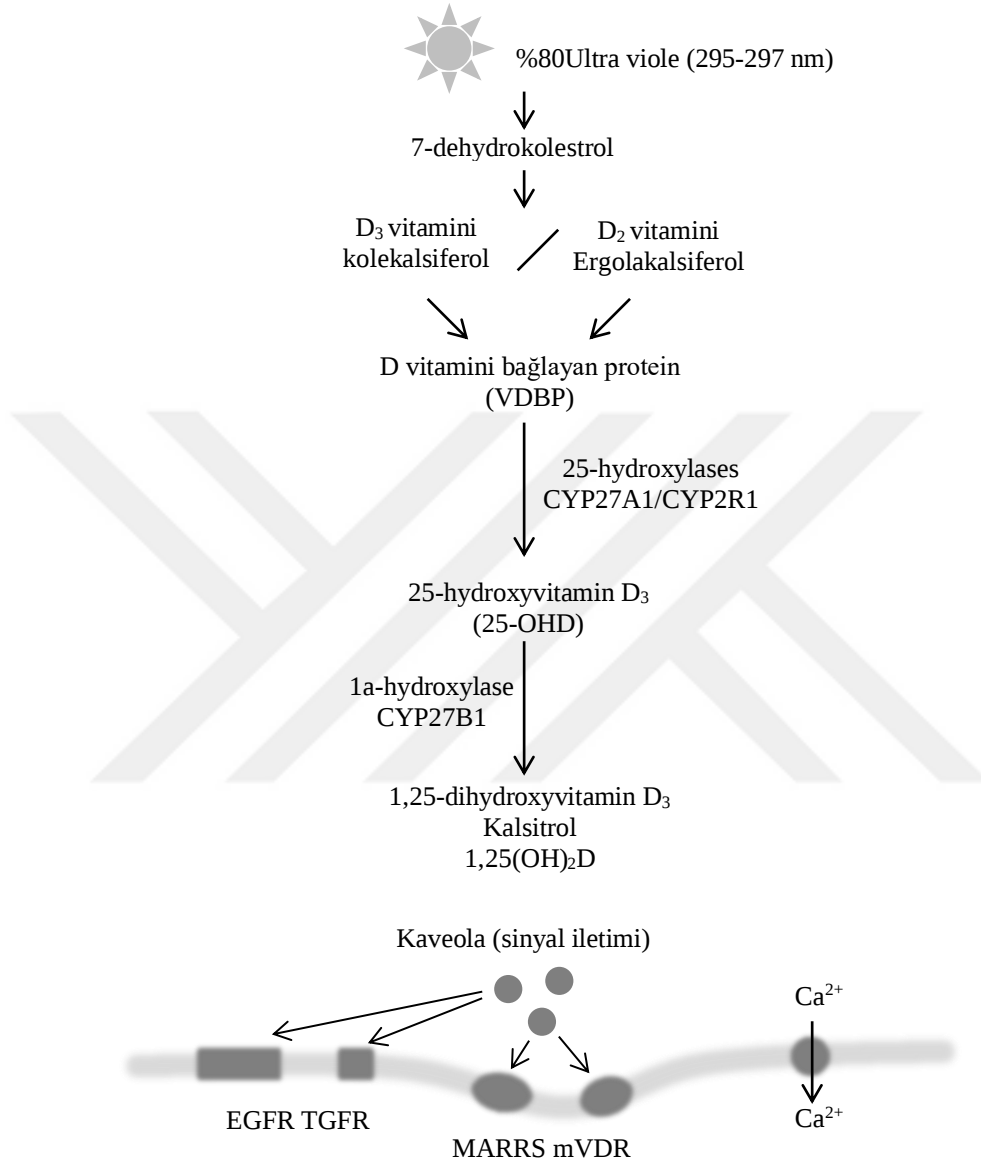
D vitamini, yağda çözünen sekosteroid yapıda hormon özelliği gösteren bir moleküldür. D vitamini, çeşitli gıdalardan beslenme yoluyla alınabilir ve güneş ışığına maruziyet sonrasında deride endojen olarak üretilir. Bunlara ek olarak, gerekli durumlarda ilaçlarla ya da suplemanlar yoluyla diyet takviyeleri olarak da vücuda alınabilirler. D vitaminin kemik metabolizmasının düzenlenmesindeki rolü çok öncelerden bilinmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nörolojik, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemleri gibi pek çok organ sisteminde çeşitli işlevleri ortaya konulmuştur (Marcos-Perez ve ark., 2020). D vitamininin merkezi sinir sisteminin işleyişindeki etkilerine yönelik çalışmalar devam etmekle birlikte, nöroprotektif özelliklerine ilişkin sonuçlar elde edilmiştir (Annweiler, 2016).

2.2. D Vitamini Emilimi ve Metabolizması

Diyetle alınan D vitamini safra tuzları yardımıyla ince barsaklardan emilir. Lipoprotein yapısında şilomikron içinde lenf yoluyla taşınır. Deride oluşan ve diyetle alınan D vitamini karaciğerde sentezlenen bir protein tarafından (DPT) tarafından tutularak, karaciğere taşınır. Karaciğer ve böbrekler D vitamininin aktive edildiği yerlerdir. Karaciğere gelen vitamin burada D₃-25 hidroksilaz enzimi yardımıyla 25. atomundan hidroksillenir ve 25-OH D₃ oluşur. Bu tepkime için NADPH ve moleküler oksijene gereksinim vardır. Plazmada DBP (alfa2-globulin) ile bağlanan 25-OH-D₃ yapısındaki vitamin böbreklere taşınır ve orada aktif hali olan 1.25-dihidro-D₃, yani kalsitriol oluşur. Bunu D₃-1- hidroksilaz enzimi kataliz eder.

D vitamini UV güneş ışınlarıyla bitkisel kaynaklı ergokalsiferol D₂ ve hayvanlarda (kolekalsiferol D₃) 7-dihidrokoesterole dönüşür. D₂ ve D₃ aynı derecede aktif olmasına rağmen D₃ yapısı insanda daha aktiftir. D vitaminin ön maddesi olan 7-dihidrokoesterol yağ bezlerinde sentezlenir. Epidermiste absorbe edilerek yüzeye yayılır. D₃ üretimi farklı coğrafik bölgelerde atmosfer koşullarına, güneş alan açık yerlerde bulunma ve derideki pigmentasyon durumuna göre değişir. Güneş ışınlarının kısa dalga boyunun (320 nm), koyu renkli tene sahip Afrikalılarda %3, açık tenlilerde %44 oranında epidermise girdiği saptanmıştır. Güneş koruyucuların kullanımı deride

D vitamini oluşumunu önler. P-Aminobenzoik Asit (PABA) içeren güneş koruyucusu sadece bir doz kullanılsa bile D vitamini sentezini önemli derecede engeller (Şekil 2.1) (Aksoy, 2014).



Şekil 2.1. D Vitaminin vücuttaki metabolizması

2.3. D Vitamininin Taşınması ve Hücre İçi Aktivitesi

Dolaşıma DBP proteini ile salınan D₃ serbest halde hedef hücrelere gider. Hücrede spesifik nükleus D reseptörleri (VDR) ile etkileşir. Bu etkileşimde; retinoik asit, tiroid hormonu, glikokortikoidler ve cinsiyet steroidleri gibi çeşitli moleküller ve reseptörleri de etkili olabilir. Reseptör ile birleşen yapılar heterodimer olarak fosforlanır ve

DNA'daki spesifik D'ye genlerle bağlanır; bu yapı "D vitaminine hassas element (VDRE)" olarak adlandırılır.

VDR bileşiği ile VDRE nin etkileşimi ya da D vitaminine hassas genlerin aktivitesini artırır ya da azaltır. Aynı şekilde "kalsiyum bağlayıcı protein (caBP), 25-(OH)D-24-hidroksilaz (24-OHaz), alkalın fosfataz ve onkogenler" gibi D vitaminine hassas genlerle ilişkili mRNA düzeyini artırıp, azaltır. Böbreklerdeki hidroksilasyonda PTH salınımı ve vücutta kalsiyum dengesi üzerinde etkinlik gösterir. PTH, 1.25-(OH)₂D₃'ün serumdaki düzeyini artırır. Bunun yanı sıra kalsitonin, kalsiyum ve fosfor, böbreklerdeki 1.25(OH)D₃'ü etkiler. Kalsiyumun basit difüzyonla ve aktif olarak emiliminde D vitamini elzemdir. D vitamininin aktif formu 1.25(OH)₂D₃, mRNA'yı, CaBP (kalsiyum bağlayıcı protein) sentezi için uyarır. Benzer şekilde, D vitamininin hidroksilli metabolitleri alkalın fosfataz sentezini uyarır. D vitamini; jejunum ve ileumda fosfat alımını kalsiyumun transportundan bağımsız olarak uyarır. Bu mekanizma duenumunda tersine işler (Aksoy, 2014; Özenoğlu, 2016).

2.4. D Vitamininin Doğal Kaynakları

Güneş ışınları D vitaminin en iyi kaynağıdır. Yüz, kollar ve ellerin iç kısımlarının eşit şekilde kısa süreli güneş ışına maruz bırakılması, plazma 25(OH)D₂ konsantrasyonunu yaklaşık olarak 5 mcg (200 IU), daha uzun süre maruz kalınması yaklaşık olarak 250 mcg (10.000 IU) kadar artırabilir (Mahan ve Escott-Stump, 2000). Her gün güneş ışınlarının dik geldiği saatlerde (11:00-15:00 arası) 15 ile 20 dakika güneşlenme önerilmektedir. Kışın güneş ışınları daha az etkilidir. Güneşin zararlı UV ışınlarından korunmak amacıyla kullanılan güneş koruyucu kremler ve güneş gözlükleri D vitamini sentezini önlemektedir (Brenner ve Hearing, 2008).

D vitamini besinlerle de alınabilmektedir. Balık karaciğerinin yağı, en yüksek oranda D vitamini içeren kaynaktır. Bazı yağlı balık çeşitleri (somon, morino, uskumru, ton balığı, sardalya gibi), karaciğer, yumurta sarısı, mantar, özellikle D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve süt ürünleri, tahıllar, margarin, meyve suları D vitamininden zengin kabul edilmektedir. Gıdaların D vitamini ile zenginleştirilmesine yönelik uygulamalar bulunmakla birlikte, bu konuya ilişkin daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir. Özellikle yeterince güneş ışığı alamayan bireylerin, D

vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalara yönelimi önemlidir (Uğur, 2018). Bazı besinlerin D vitamini içerikleri Tablo 2.1.'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Bazı besinlerin D vitamini ortalama değerleri

Besinler	D Vitamini (IU)
Hayvansal kaynaklı besinler	
Balık karaciğeri yağı (5 g)	424
Somon (100 g)	544
Uskumru (100 g)	248
Ton balığı (100 g)	96
Sardalya (100 g)	192
Karaciğer (sığır) (100 g)	48
Yumurta sarısı (1 adet)	36
Peynir (tofu) (100 g)	156
Mantar (portabello) (100 g)	444
Zenginleştirilmiş ürünler	
Kahvaltılık tahıl ürünleri ve pirinç (100 g)	350
Süt (100 g)	42
Yoğurt (100 g)	89
Meyve suyu (100 g)	00
Margarin (100 g)	331

*D Vitamini için dönüşüm faktörü: 1 mcg=40IU

2.5. D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi

D vitamininin dolaşımdaki ana metaboliti olan 25-hidroksivitamin D yani 25(OH)D, kanda D vitamini düzeyinin belirteci olarak kabul edilmektedir (Marcos-Pérez ve ark., 2020). Serumda 25(OH)D metabolitinin optimal düzeyi ile ilgili bir görüş birliği olmamakla birlikte >30 ng/ml (75 nmol/L) ise yeterli, 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasında ise yetersiz, <20 ng/ml (50 nmol/L) ise eksik olarak tanımlanmaktadır. 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olması ciddi eksiklik olarak değerlendirilirken, 150 ng/ml'nin üzerinde olması intoksikasyon olarak bildirilmiştir. Birçok yaşlıda tespit edilen 25-(OH)D düzeyleri <20 ng/ml ve 50 nmol /L olarak rapor edilmiştir (Saraç ve Yılmaz, 2015).

Çeşitli hastalıklara sahip olan ya da D vitamini eksikliği gösteren kişilere uygun dozlarda D vitamini tedavisi uygulanabilmektedir. Günlük 10 mcg'nin üst sınırı olduğu ve günlük dozun 1.000 IU veya 25 mcg üzerine çıkmasının toksik olabileceği bildirilmektedir. Yüksek dozda D vitamini karaciğer ve yağ dokusunda birikir. Uzun süre yüksek doz alınması ateroskleroza ve kardiyak miyopatiye sebep olmaktadır. Aktif forma çevrilerek işlev görmesi ise hiperkalsemi, kas zayıflığı, kemik ağrısı, gastrointestinal bozukluk ve baş ağrısına neden olmaktadır. Kemiklerde aşırı kalsiyum birikimi (kalsifikasyon), böbrek taşları, yumuşak dokuda metastatik kalsifikasyon,

konstipasyon, poliüri ve polidipsiye neden olabilir (Mahan ve Escott-Stump 2000; Aksoy, 2014).

2.6. D Vitamini Eksikliği

Dünya sağlık örgütü D vitamini eksikliğini çağın pandemisi olarak açıklamaktadır. Kan serumunda 25(OH)D'nin <20 ng/ml (50 nmol/l) seviyesinden daha az olması eksiklik, <10 ng/ml (25 nmol/l) seviyesinden az olması ciddi eksiklik olarak değerlendirilmektedir (Uğur, 2018).

D vitamininin sentez, emilim ve metabolizmasını etkileyen çok sayıda biyolojik faktör arasında; cildin pigmentasyonu, genetik yapı, yaşlılık, kronik böbrek hastalığı, yağ malabsorbsiyon sendromları, inflamatuvar barsak hastalığı, obezite, magnezyum eksikliği sayılabilir (Acarkan, 2015). D vitamini eksikliğine neden olan faktörler; diyetle yetersiz alım, gastrektomi, ince barsak hastalıkları (çölyak, inflamasyon, pankreas hastalıkları), kronik karaciğer ve kronik böbrek hastalığı, yağ malabsorbsiyonu, 25-hidroksilasyon defekti, ilaçlar (antikonvülzanlar, antifungal, antitüberküloz, anti-retroviral ilaçlar) şeklinde özetlenebilir (Börekçi Öncül, 2019).

D vitamini eksikliği için riskli gruplar arasında çocuklar, yaşlılar, obezler, koyu cilt rengine sahip kişiler, D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlar, osteoporoz, osteomalasia, kırık riski taşıyanlar sayılabilir (Börekçi Öncül, 2019). Vardiya usulü çalışanlar ve kapalı mekânda çalışanların D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altında olduğu saptanmıştır. Bir sistematik derleme çalışmasında, vardiya usulü çalışanların %80'inde, kapalı mekanlarda çalışanların %78'inde, açık alanda çalışanların %48'inde D vitamini eksikliği (<20 ng/dl) olduğu belirlenmiştir (Sowah ve ark., 2017). Türkiye'de 21-52 yaş arasındaki 118 ofis çalışanıyla yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre D vitamini eksikliği (<30 ng/ml) yaz ve kış aylarında sırasıyla %60,2 ve %96,6 olarak saptanmıştır (Çınar ve ark., 2014).

ABD 2005-2006 yılları arasında yapılan NHANES (National Health and Nutrition Health and Nutrition survey) ulusal sağlık ve beslenme araştırmasına göre 20 yaş üzeri yetişkinlerin %41,6'sında serum D vitamini düzeyi düşük (<20 ng/ml) bulunmuştur (Börekçi Öncül, 2019). Orta Avrupada yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyleri kışın 28 nmol/l (Polonya'da) ve 45 nmol/l (Estonya) ve yazın 45 nmol/l (Ukrayna'da) ve 88 nmol/l (Macaristan'da) bulunmuştur (Pludows ve Grant 2014; Matyar ve ark.,

2017). D vitamini eksikliği İran'da %67, Lübnan'da %84, Tunus'ta 29, S. Arabistan'da %90, Asya'da Japonya'da %42, Hindistan'da %30-48, Bangladeşte %35, Rusya'da %47, Çin'de %45 olarak saptanmıştır. Katar'da 340 sağlık çalışanının %97'sinde D vitamini 30 ng/ml (<75 nmol/l) olarak rapor edilmiştir (Mahdy ve ark., 2010; Matyar ve ark., 2017).

2.7. D Vitamini Eksikliğinde Supleman Uygulaması

Ağızdan alınan D vitamini suplemanının genellikle biyo sentezlenenden daha az etkili olduğu bildirilmektedir (Aksoy, 2014; Özenoğlu, 2016). D vitamini ölçüm testlerinin maliyetli testler olması nedeniyle, maliyetleri düşürerek D vitamini eksikliğinin önüne geçilebilmesi için prevalans çalışmaları ve tedavi şekillerini inceleyen araştırmalar yapılmaktadır. Bu doğrultuda, risk taşımayan gruplarda test yapılmadan D vitamini takviyesine başlanabileceği ancak belli hastalıklar (malabsorbsiyon sendromu, böbrek yetmezliği, açıklanamayan kemik ağrıları, anormal kırıklar, metabolik kemik hastalıkları, kalıtsal fosfat kaybına neden olan hastalıklar, onkojenik osteomalasi, serum alkalik fosfat seviyelerinde aşırı yükselme, hipo/hiperparatroidizm, hipo/hiperkalsemi/fosfatemi gibi) için tanı konmuş olanlarda öncelikle test zorunluluğu olması gerektiği bildirilmektedir. İtalya'da yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, BKİ>40 kg/m² (n: 12) için 4 hafta boyunca 600.000 IU/g D vitamini desteği önerilmiştir (Çakmak ve ark., 2019).

2.8. Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği

Dünyada ve ülkemizde, demografik değişimler sonucunda yaşlıların sayısı ve genel nüfus içindeki oranı artış göstermektedir. 2000 yılında, yaşlı nüfus oranları İtalya'da %24,1, Japonya'da %23,3 ve Almanya'da 23,1 iken bu oranlar 2015 yılında, İtalya'da %28,6, Japonya'da %33,1 ve Almanya'da %27,6 olmuştur. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranlarının 2030 yılında, İtalya'da %36,6, Japonya'da %37,3 ve Almanya'da %36,1 olacağı tahmin edilmektedir (Tablo 2.2). Türkiye'de 65 yaş ve üstü yaşlı nüfus TÜİK 2021 verilerine göre %9,7 olarak bildirilmiştir. Yaşam süresi Türkiye'de kadınlarda 80,7 ve erkeklerde 75,3 yıl, Türkiye genel ortalaması ise 78 yıl olarak belirlenmiştir (Uğur, 2018).

Tablo 2.2. Dünya’da 60 Yaş ve Üzeri Nüfus Yüzdesi

Ülke	2000 %	2015 %	2030 %
İtalya	24,1	28,6	36,6
Japonya	23,3	33,1	37,3
Almanya	23,1	27,6	36,1
Yunanistan	22,8	27,0	33,2
Portekiz	21,7	27,1	34,7

D vitamini eksikliği bütün yaş gruplarında global olarak yaygınlık göstermekle birlikte, yaşlılar arasında özellikle yaygındır. Yaşlılarda D vitamini düzeyleri, ülkelere göre farklılık gösterebilmektedir. Avrupa’daki geriatrik hastalarda D vitamininin serumdaki göstergesi olan 25(OH)D düzeylerinin 3,3-29 nmol/l aralığında olduğu ve 25(OH)D düzeyleri 45-71 nmol/l arasında değişen Amerika’daki geriatrik hastalara göre düşük olduğu bildirilmiştir. Türkiye’deki hastalarda D vitamini yetersizliğinin kışın %94 ve yazın %85 daha fazla olduğu bildirilmektedir (Bozkurt ve ark., 2014).

Dünyanın kuzey bölgelerinde D vitamini eksikliği daha çok yaygındır. Sistematik analizler, özellikle Avrupa ve Asya pasifik ülkeleri gibi toplumlarda, D vitamini 25(OH)D açısından en riskli grubun kurumda yaşayan yaşlılar olduğunu göstermiştir. Bunun sebebi de kapalı alanlarda daha çok zaman geçirmeleri ve hareketsiz yaşam tarzıdır. Dünyanın %6,7 sinde 25(OH)D vitamin eksikliği (<25 nmol/l) iken %37,3’ünde (<50 nmol/l) ve %11,9’unda (>75 nmol/l) vitamin düzeyleri önerilen düzeylerde bulunmuştur. Avrupa’daki ortalama 25(OH)D vitamini sonuçlarıyla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar (kışın 33-50 nmol/L ve yazın 58–87 nmol/L arasında) saptanmıştır (Spiro ve Buttriss 2014; Matyar ve ark., 2017). İleri yaşlarda D vitamini eksikliği prevalansının yüksek olmasının nedenleri; dış mekân aktivitesinde azalma ve buna bağlı olarak güneş ışığına maruz kalma süresinde azalma, D vitamininin düşük dermal sentezi, yetersiz D vitamini alımı ve azalmış böbrek fonksiyonu şeklinde bildirilmektedir (Marcos-Pérez ve ark., 2020).

2.8.1. Bakım Evlerinde Yaşayan Yaşlılarda D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliğinin toplumda yaşayan yaşlılara göre kurumda yaşayanlarda daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Toplumda yaşayan yaşlı bireylerde D vitamini eksikliği %2-60 oranlarındayken, kurumda kalanlarda bu oran %30-90 ‘a çıkmaktadır (Marcos-Pérez ve ark., 2020).

Özellikle rezidans ve bakım evlerinde kalmakta olan yaşlılarda D vitamini düzeyleri oldukça düşüktür ve D vitamini eksikliği yaygındır. Benzer şekilde evde bakım hastalarının çoğunda D vitamini eksikliği görülmüştür; bu yaşlıların hareket kabiliyetleri olmadığından güneşten yeterli ve düzenli şekilde yararlanamadıkları ve düzenli egzersiz yapamadıkları bildirilmiştir. D vitamini eksikliği 163 hastada %70,3 oranında bulunmuştur. D vitamini takviyesi almayanların %79'ünde D vitamini eksikliği bulunmuştur. Bu bireylerde kırık, düşme riski, osteoporoz ve diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkların görülme riski artmaktadır. Bakım evlerindeki hastalarında D vitamini takviyesi önemlidir D vitamini eksikliği yaşlılar arasında özellikle kadınlarda %40,7 oranıyla daha yaygındır. Bir kronik hastalık nedeniyle yatağa bağlı kalmak zorunda olan bireylerde hareketsizlik nedeniyle ciddi kas erimesi, yatak yaraları ve GİS (Gastro İntestinal Sistem) problemleri ortaya çıkmaktadır. Bu gruptaki bireylerde D vitamini eklenmesi hayati önem taşımaktadır (Yılmaz ve Toprak, 2021).

2.9. D Vitamini Eksikliği ve Yaşlılıkta Kronik Hastalıklar

D vitamini ile obezite ilişkisi açısından Türkiye %19,4 ile Avrupa'da dördüncü iken 2022 yılında ilk sırada yer almıştır (Oğuz ve ark., 2019). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 raporuna göre Türkiye'deki yetişkin nüfusun %66,8'i aşırı kilolu ve obez oranı %32,1 olarak bildirilmiştir. Eğitim düzeyi düştükçe aşırı kilo ve obezite problemi artmaktadır. BKİ artışı ile düşük serum D vitamini 25(OH)D düzeyi arasında nedensel bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Erkal ve ark., 2006; Bozkurt ve ark., 2014).

D vitamini yetersizliğinde hipertansiyon ve trombogenezis artmaktadır. D vitamini kardio-vasküler sistemde renin-anjiyotensin düzenlenmesi, koagülasyon ve fibrinoliz ve kalp fonksiyonunda görev almaktadır. Hipertansiyonun en sık komplikasyonu inmedir. D vitamininden eksik diyetle beslenen farelerde akciğere giren infiltrate bağışıklık hücreleri ve bakteri yükünün sayısında farklılaşma olduğu belirlenmiştir (Batu ve İrkin, 2019). Kronik hastalıklardan bazı kanser türleri, kalp ve damar hastalıkları, tiroid bezi hastalığı, diyabet, böbrek ve karaciğer yetmezliği ileri yaştaki bireyler arasında sık görülmektedir.

2.10. D Vitamini ve Sinir Sistemi

D vitamini $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$, gelişmekte olan nöronlarda, nöron büyüme faktörü (NGF) sinyalizasyonda güçlü bir regülatör etkiye sahiptir. Beynin nöron gelişiminde migrasyonunda önemli olabileceği savunulmaktadır. D vitaminin aktif formunun akson uzunluğunu artırdığı ve böylece sinyal yollarının gelişiminin düzenlenmesinde fonksiyonel ve canlandırıcı görev yaptığı ileri sürülmektedir. Bunun yanısıra nöroaktif bir steroid olarak T helper hücrelerini baskılar ve oto-immün zararlılara karşı sinir sistemini korur (Gürbüz ve Yetiş 2017).

Beynin çeşitli bölgelerinde D vitamini reseptörlerinin bulunduğu yıkım ve sentezin gerçekleştiği bildirilmiştir. D vitaminin sinir sistemi üzerinde koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir. D vitamini reseptörleri nöron ve glial hücrelerini de içeren geniş çeşitlilikteki hücrelerde bulunmaktadır. Glial hücrelerde (Oligodentrisitleri koruyan ve mental iletişimde yolağın bütünlüğünü koruyan) glutatyon konsantrasyonu artar (Buell ve ark., 2009). Nörotrofik faktörlerin düzenlenmesi D vitamini NGF (Nöron büyüme faktörü), NT-3 (Nörotrofin-39, NT-4 (Nörotrofin 4) ve GDNF (Glial hücre kaynaklı nötrofik faktörler) ekspresyonunu düzenler. D vitamini beyinde hücrel kalsiyumu azaltarak, nitrik oksit sentetazın sentezini inibe eder. Glutatyonun seviyesini artırır, radikal süpürücü faaliyeti destekler. Böylelikle hücre hasarı ve mutasyonun önlenmesinde etkili olur. D vitaminin nöroprotektif etkisi birkaç mekanizmayla açıklanmaktadır: Bunlardan birincisi; D vitaminin metabolizmasında gerekli enzimleri kodlayan genler beyinde ifade edilmektedir. Nörogenezisi uyarır, hücre farklılaşması ve hayati önemi olan nörotrofik faktörlerin sentezlerini düzenler (Llewellyn ve ark., 2011).

D vitamini ve sinir sisteminde kalsiyum homeostazisine karşı modülasyonun beyin yapısını koruduğu gösterilmiştir. Bu rolünü L-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonunu azaltarak veya VDR seviyesini artırarak gösterdiği ileri sürülmektedir (Yılmaz ve Yılmaz, 2013). Aynı zamanda bilişsel bozulmaya karşı da koruyucudur. Kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıkların altında yatan sebeplerden birinin kalsiyum ve fosfat homeostazisi olabileceği bildirilmiştir. Dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ konsantrasyonu ile yönetici fonksiyon bölgelerindeki ölçümlerde (kompleks bilişsel görev; planlama, problem çözme ya da derecelendirme) ve işlevsel hızda dikkat ile güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. İleri yaşlardaki bireylerde (60-90

yaşlarındaki) bellek ve öğrenme ile 25(OH)D arasında ters ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Buell ve ark., 2009).

2.10.1. D Vitamininin Sinir Sistemindeki Antioksidan Rolü

D vitamininin nöronları reaktif oksijen türlerinin oksidatif saldırılarından korumada önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinde reaktif oksijen türevlerinin arttığı ve hücre ölümünün gerçekleştiği ileri sürülmektedir. 1.25(OH)₂D₃ metabolitinin glia ve nöronlarda antioksidan etkiyi artırdığı ve hücrelerde reaktif oksijen türlerini azalttığı belirtilmiştir (Lv ve ark., 2001; Yılmaz ve Yılmaz, 2013). Sıçan astrositlerinde, 1.25(OH)₂D₃'ün gamma-glutamil transpeptidaz ve glutatyon seviyelerini düzenlediği ve antioksidan etkisinin olduğu gösterilmiştir (Yılmaz ve Yılmaz, 2013). D vitamini takviyesi ile inflamasyonun baskılandığı ve oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. D vitamini düzeyinin artması total antioksidan kapasitesinin artışı, serumda C-reaktif protein (CRP) seviyesinin düşmesi ile ilgilidir (Gençay Can ve ark., 2017; Gürbüz ve Yetiş, 2017).

2.10.2. D Vitamini ve Bağışıklık Sistemi

D vitamini formu olan kalsitriolün bağışıklık hücreleri ve periferel doku tarafından biyosentezi immünolojik çalışmalarda ilgi çekmektedir. Bu molekülün immün fonksiyonu aktif sitokinler tarafından düzenlenir. D vitaminin doğal bağışıklığı düzenlemesindeki mekanizmanın, antimikrobiyal peptid üretimini artırarak bakteri ölümünü sağlaması olduğu ileri sürülmektedir (Gürbüz ve Yetiş 2017). Bağışıklıkta güçlü bir modölatör olduğu ve otoimmün hastalıklarda D vitamini düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (Sanchez ve ark., 2009; Yılmaz ve Yılmaz, 2013). Kırksekiz saatlik D vitamini uygulandığında hipokampal nöronların iNOS (indüklenebilir nitrik oksit sentaz) mRNA seviyelerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır (p<0,001). D vitamini uygulamasının sitotoksitede belirleyici olan LDH salınımını azalttığı saptanmıştır (p<0,001) (Dursun ve ark., 2014).

Beyinde davranış ve öğrenmeye negatif etki eden interleukin (IL-1 B ve IL-2) gibi proinflamatuvar stokinler baskılandığında, bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etki olduğu rapor edilmiştir. Bu etkiyi sağlayan mekanizmalarından birinin, glutatyonu demir ve çinkonun toksik etkisinden koruması olduğu, ikincisinin ise VDR üzerinden nöronal kalsiyum homeostazında göre aldığı ve beyne aşırı kalsiyum girişinin önleme

yoluyla kalsiyum düzeyini azaltarak, nöronları toksik hasardan koruması olduğu bildirilmiştir. Böylece nöronal dejenerasyonu engelleyerek, nöron ömrünü uzatmaktadır (Demir ve ark., 2014).

2.10.3. Bilişsel Sağlık

Biliş, öğrenme, bilgi toplama, bilgiyi hatırlama, düşünme ve yargılama, planlama, sorun çözme, bilme ve anlama gibi mental yetileri içerir. Bilişsel sağlık; kişinin bahsi geçen yetileri tam olarak kullanabilmesidir. Bilişsel ve Duygusal Sağlık Projesi Eleştirel Değerlendirme Çalışma Komitesi (The Critical Evaluation study committee of the cognitive and emotional health Project) bilişsel sağlığın, yaşlıların bağımsız işlev yetkinliğine sahip olması, yaşam amacının devam etmesi, sosyal ilişkilerini sürdürmesi, hastalık ve yaralanma sonrası iyileşmesi ve kalıcı işlevsel yetersizliğiyle başa çıkmasına izin veren çok boyutlu bilişsel yapıyı koruması ve geliştirmesi olduğunu bildirmiştir (Akdeniz ve ark., 2010).

Bilişsel sağlığın bileşenleri arasında dil, düşünme, bellek, yürütücü işler (planlama yapabilme ve uygulama), algı, yargılama, dikkat, becerilerin hatırlanması (araba kullanılması vb.), yeni şeyler öğrenebilme, anlamlı bir yaşam süresi yetkinliği sayılabilir. Bireyin çevre ile iletişim kurma becerisi, dünyayı anlamasını sağlayan zihinsel faaliyetlere bilişsel gelişim denmektedir. Zihinsel toparlanma ve işlevsel hız gibi birçok mekanizmanın bir araya gelip üst işlevleri oluşturmasıdır. Bilişsel bozulma; Amnezi (yakın hafızanın uzak hafızaya göre kaybolması, hatırlamada güçlük), Afazi (dil kullanımında bozulma), Agnozi (nesneleri tanıma ve anlamada güçlük), Apraksi (karmaşık işleri yapmada güçlükler), 4A olarak tanımlanan belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bellek, lisan, dikkat görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerin gündelik yaşam akışını etkileyerek bağımsız hareketi engelleyecek kadar bilişsel işlevlerin bozulmasıdır. Geçiş evresinde hafif bilişsel bozukluk (HBB) ortaya çıkar (Yeğin ve ark., 2017). Bilişsel işlevlerde bozulma genellikle yaşlanma, demans ve Alzheimer hastalığıyla birlikte görülmektedir (Di Somma ve ark., 2017).

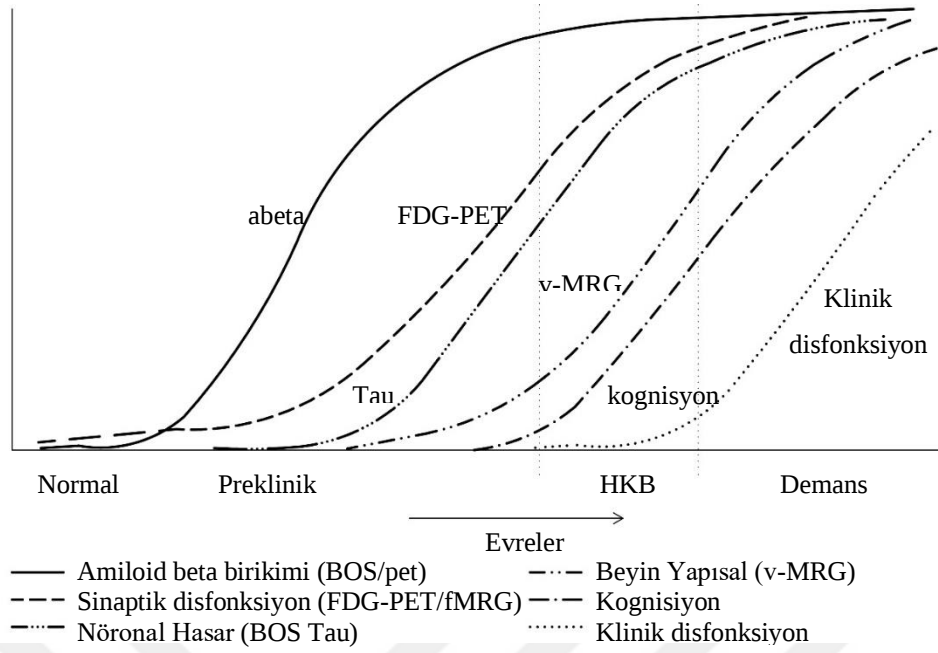
Prenatal dönemde oluşmaya başlayan, yetişkinlik ve ileri yaş döneminde önemli olan bilişsel rezervin korunması yaşam kalitesini olumlu etkiler. Bilişsel yönden iyi durumda olan bireylerin öz güvenleri yüksektir ve performansları daha yüksek

bulunmuştur. Dünya sağlık örgütüne göre (WHO), dördüncü ölüm nedeni hareketsizliktir.

Kronik hastalıklar diabet gibi bilişsel bozulma, demans ve D vitamini yetersizliği birlikte görebilmektedir. Hareket kısıtlanması dışarıda zaman geçirmeyi azaltmakta ve bireyleri kapalı ortamlarda daha uzun süre vakit geçirmelerine neden olmaktadır. Hareketsiz kalan bireylerde kırık riski, depresyon gibi problemler artmakta ve D vitamini yetersizliği ile de ilişkili bulunmuştur (Prince ve ark., 2015; Ocak ve Şahin, 2011).

Araştırmalara göre eğitimle daha fazla zaman geçirenlerde beynin “bilişsel rezerv” oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bilişsel rezerv; bireyin beyninin bilişsel ağlarını (nöron-nöron bağlantı ağları) esnek ve verimli bir şekilde kullanma yeteneğini ifade eder. Eğitimli bireylerde depolanan bilgi rezervi yüksektir, sinaps sayısındaki fazlalık ve beyin kan akımının fazla olması ile açıklanabilir (Alzheimer’s Disease International, 2012). Eğitim nöronal aktiviteyi düzenleyip, bilişsel patolojiye rağmen sağlıklı bilişsel performansı korur. Bu yeteneğe sahip olanlar, bilişsel rezervi oluşturup, sorunlarını çözmek ve gereksinimlerini karşılamak için stratejiler sağlarlar. Eğitimin, bir uyarıcı olarak nöronal bağlantıları ve esnekliği değiştirebildiği kabul edilmektedir (Matyas ve ark., 2017; Uğur, 2018).

Bilişsel rezervin tek belirleyicisi uzun bir eğitim hayatına sahip olma değildir. Zihinsel olarak teşvik edici bir işe sahip olmak veya bu alanda başka faaliyetlerde bulunmak da bilişsel rezerv oluşturmaya yardımcı olabilmektedir. Beyinde gri madde öğrenme yeteneğini geliştiren, bilişsel işlevleri ve motor becerileri artıran önemli bir bölgedir. MR ile on saat bilgisayar oyunu oynayan üniversiteli gençlerde beyindeki gri maddenin azaldığı gösterilmiştir. Şiddet içerikli oyunlar konuşma, davranış gibi alanları yöneten frontal bölge aktivitesini ciddi oranda azaltmaktadır. Ayrıca, düşük D vitamini konsantrasyonları, bilişsel azalma riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (Cao ve ark., 2016). Bu tür besin bileşenleri koruyucu işlevlerini birçok yoldan uygulayabilir. Amiloid birikimi, nörofibriler dejenerasyon, sinaps kaybı, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyonsurları, vasküler bütünlük kaybı ve nöronal yaralanma dâhil olmak üzere demans özellikle AH ile ilişkili ana patofizyolojik yolları ve süreçleri azaltarak düzenlediği gösterilmiştir (Şekil 2.2) (Canevelli ve ark., 2016).



Şekil 2.2. Normal, Hafif Bilişsel Bozukluk, Demans evreleri klinik ve laboratuvar göstergelerinin değişimi.

Bilişsel bozukluğa neden olabilen ya da artırabilen ilaçlar, aneljezikler (dekstropropoksfen ve opiatlar), antikolinerjikler, antikonvülsanlar, hipoglisemiye neden olabilen antidiyabetikler, antihistaminikler, beta-blokerler, kortikosteroidler, siprofloksasin, digoksin, dopamin antagonistleri, H₂ antagonistleri, kinin ve teofilindir (Yeğin, 2014). Bilişsel fonksiyonda azalma; özellikle ileri yaştaki bireyler arasında iş görebilme yetisinin azalması, bağımlılık ve sağlık ile ilgili harcamaların artmasına neden olmaktadır (Littlejohns ve ark., 2014; Jorde ve ark., 2015).

Yaşlılarda orta derecede bilişsel bozukluğa sık rastlanmaktadır. Yaşın ilerlemesiyle, bilişsel performans azalmakta, davranışlar problemler, biyolojik değişiklikler, tat ve koku bozuklukları ve motor bozukluklar artmaktadır. Yaşlılarda besinlerin yetersiz alımı ve emilimi, kilo kaybına ve vitamin eksikliğine neden olabilmektedir. Bu noktada, bilişsel bozukluk ve buna bağlı sorunların ortaya çıkışında vitamin yetersizliklerinin rolü ve nedensellik ilişkileri üzerine araştırmalar yapılmaktadır (Gümüştekin, 2019)

Hafif bilişsel bozukluk sadece bir bellek sorunu olmayıp, birden fazla bilişsel işlev (lisan, dikkat, görsel, uzaysal ve yürütücü işlevler) ile ilgilidir. Her yıl 65 yaş üzeri bireylerin %1-2'sinde HBB görülürken bu oran demanslı bireylerde %10-15'e kadar artmaktadır. HBB'nin etiyolojisi; dejeneratif vasküler, psikiyatrik (depresyon),

enfeksiyon, metabolik, paraneoplastik olarak açıklanabilir. HBB düzeltilebilir bir durumdur. Değerlendirmede minimental test (MMT), kısa bilişsel muayene gibi demansı yüzeysel tanımlayan testler yapılır. Çok hafif bilişsel bozuklukların saptanmasında değerlendirilmenin daha detaylı nöropsikolojik testlerle yapılması gerekir. Hastanın günlük işleri kendi kendine yapıp yapmadığının belirlenmesi (ilaçlarını kullanma ve yemek yiyebilme, giyinme gibi), tam kan sayımı, sedimentasyon elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid stimüle edici hormon (TSH), vitamin B12, folik asit, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), beyin magnetik rezonans (MRI) incelenmesi, intrakraniyel lezyonlar ve normal basınçlı hidrosefaliyi ekarte etmeye yardımcı olur (Di Somma ve ark., 2017; Akdeniz ve ark., 2010). Normal yaşlanma ve bilişsel bozulmada bellek ve dikkat, hareket, koordinasyon, sözel akıcılık, kendi başına iş görebilme becerilerindeki değişiklikler özetlenmiştir (Tablo 2.3), (Akdeniz ve ark., 2010).

D vitamini eksikliği kas direncinde azalma, zayıf fiziksel performans ile ilişkilendirilmiştir. Yaşa bağlı bilişsel değişiklikler yaşlıların denge ve hareketini olumsuz etkilemektedir. Yaşlıların çevreyle uyumunu dikkat, zekâ ve hafıza arasındaki hızlı işlev sağlamaktadır. Denge problemi olanlarda özellikle dikkat gerektiren becerileri, yavaş ve verimsizdir (Spirduso ve ark., 2016).

Orta Düzeyde Bilişsel Bozukluk (OBB) hastalık belirtileri daha da belirgindir. Bilişsel işlevlerde bozulma yakın bellekte, uzak belleğe göre sorunlar başlamıştır. Yargılama ve oryantasyonda bozukluk ve konfüzyon başlamıştır (Karakaşlı, 2019).

Ağır Düzeyde Bilişsel Bozukluk (ABB) zaman, yer ve kişi oryantasyonunda kayıplar, paranoid düşünceler, kişisel işlerde zorlanma, malnütrisyon, kilo kaybı, afazi ve agnozi görülür (Karakaşlı, 2019).

Tablo 2.3. Yaşlanma ve bilişsel bozulmaya bağlı bulgular arasındaki farklılıklar

Alan	Normal yaşlanma	Bilişsel bozulma
Bellek ve yoğunlaşma	• Periyodik küçük hatalar • Ara sıra dikkat ya da yoğunlaşmada sapmalar • Televizyonda film izleyebilir • Bir kitabı anlayarak okuyabilir	• Önemli eşyalar yanlış yerlere konur • Basit işleri nasıl yapacağı konusunda kafa karışıklığı vardır. Talimatları izleyemez • Bir kitap ya da filme yoğunlaşamaz • Basit aritmetik işlemleri yapamaz • Rutin kararları almada zorluk • Mevsim ya da ayları karıştırır • Tanıdığı kişilerin isimlerini karıştırır
Duygu durum ve davranış	• Belli bir nedene bağlı geçici üzüntü ya da anksiyete • İlgi alanında değişiklikler • Sakıncan davranışlarda artma • Belirtilerden yakınma vardır	• Öngörülemeyen duygu durum değişiklikleri • Ev dışı ilginin kaybında artma • Değişiklikleri depresyon, öfke, şaşkınlıkla karşılama
Dil, konuşma ve anlama	• Dil becerilerinde bozulma olmaz • Yazılı ya da sözel talimatları yapabilir	• Cümleleri toplamakta ya da öngörülemeyen zorluk
Hareket/ koordinasyon	• Hareketlerde düşme korkusu nedeni ile sakıncanlık kaygısı artışı vardır • Reaksiyon zamanında yavaşlama vardır	• Hareketlerde koordinasyon bozukluğu ya da kararsızlık nedeni ile yavaşlama • Konuşmada azalma ya da uygunsuz konuşma
Kendine bakma yeterliliği	• Ek engellilik yoksa kendi görevini yapar	• Giderek yetersizleşir ve bağımlı olur

2.10.3.1. Bilişsel Bozukluk ve D Vitamini Eksikliği

Bireyin kendi bilişsel durumunda öncesine göre bozulma algılaması literatürde, öznel bilişsel bozukluk (subjective cognitive impairment), öznel bellek zayıflaması (subjective memory decline) ve öznel bellek yakınmaları (subjective memory complaint) gibi terimlerle ifade edilmektedir. Öznel bilişsel bozukluk grubunda yaş, cinsiyet, bilişsel yakınmaların başlama zamanı, depresyon veya anksiyete belirtileri ve B12 ve D vitamini düzeylerinin Alzheimer ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini yorumlayan faktörler olduğunu göstermektedir (Karakaşlı, 2019). Yaş arttıkça (bilişsel yakınmaların ortaya çıktığı yaş ve yakınmaların süresi kontrol edildiğinde) bakılan tüm beyin bölgelerinde küçülme olduğu görülmüştür (Karakaşlı, 2019). Bilişsel fonksiyonların devamlılığı üzerine yapılan bu araştırmalarda, ilerleyen yaşlarda plazma 1,25(OH)₂D düzeyi düşük olan kişilerin bilişsel fonksiyonlarında, 1,25(OH)₂D düzeyi normal olan kişilere göre yaklaşık dört kat daha fazla bozulma olduğu rapor edilmiştir (Yılmaz ve Yılmaz, 2013; Uğur, 2018).

Bellek, dikkat ve konsantrasyon gerektiren işlerde yoğunlaşma, normal yaşlanma ve bilişsel bozukluk durumunda farklıdır. Yaşa bağlı olarak işlem hızında, çalışma hafızası, akıl yürütme, epizodik (anısal) bellek gibi temel bilişsel işlevlerde düşme görülürken, bilişsel bozuklukta duygu ve davranımlarda, dil, konuşma ve anlamada zorluklar görülmektedir. Hareket ve koordinasyonda bozulma ve bağımlılık giderek artmaktadır. D vitamini düzeyindeki düşüklük hastalık gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir. D vitamini tedavisinin hastalıkların ilerlemesini geciktirebileceği düşünülmektedir. Beyinde D vitamini reseptörleri; VDR ve vitamin aktivasyonundan sorumlu 1-alfa hidroksilaz enzimi beyin çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Merkezi ve periferik sinir sistemlerinin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için D vitamininin gerekli olduğu ve bilişsel sağlıkta önemli rol alabileceğine işaret edilmektedir (Gümüştekin 2019, Erdem ve Ayaz, 2018).

2.10.4. Nörodejeneratif hastalıklar ve D vitamini ilişkisi

Nörolojik hastalıklar, ileri yaşlarda yetersizliklere ve erken ölüme neden olabilen hastalıklardır ve ölüm sebepleri arasında üçüncü sıradadır (%13-19,5). Çevresel, metabolik genetik faktörler, yaşla ilerlemesiyle birlikte, nörodejeneratif hastalıkların artmasına yol açmaktadır. Rejenerasyon kapasitesinin aşılması nöroplastisitenin önüne geçebilmekte ve önce moleküler düzeyde daha sonra da klinik düzeyde hastalığın ortaya çıkmasına ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Nörodejeneratif hastalıkların çoğunluğu yaşla ilgili olarak ortaya çıkan problemlerin gölgesinde kalmakta ve geç tanı konması sebebiyle bireyin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Kutsal, 2010). Demans, AH, PH, MS ve ALS gibi hastalıklar ileri yaştaki bireylerde sıklıkla görülen nörodejeneratif hastalıklardandır. D vitamini eksiklik prevalansı nörodejeneratif hastalarda daha yüksektir (Erdem ve Ayaz 2018).

2.10.4.1. Demans

İlerleyen yaşla birlikte nörodejeneratif hastalıklara yakalanma riski artmaktadır. Demans bu hastalıklardan biridir. Demans için bilinen en güçlü risk faktörü yaştır ancak demans, yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu değildir. Demans sadece yaşlıları etkilemez, ancak 65 yaşından önce semptomları başlayan erken başlangıçlı demans vakaları, toplam vakaların %9'unu oluşturur (WHO, 2002; Gümüştekin, 2019). İktisadi İş birliği ve Gelişme Teşkilatı'nın (OECD) 2018 yılında yayınladığı raporda,

Türkiye’de 2018 yılında 60 yaş ve üstündeki kişilerde %4 olan demans prevalansının 2040 yılında %5’e yükseleceği öngörülmektedir (Karakaşlı, 2019). Demans hastalarının SMMT skorları düşük olarak ölçülmektedir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Demans sürecinde gözlenen SMMT puanları

SMMT puanları	
Normal (Demans öncesi evre)	24-30
Hafif evre demans	18-23
Orta evre demans	10-17
İleri evre (şiddetli) demans	<10

Dünya sağlık örgütü verilerine göre demans, üst-orta düzey gelirli ülkelerde ölüm nedenleri arasında beşinci sırada yer almaktadır. Demans, yaşlı popülasyonda yeti yitiminin en önemli nedenlerinden biridir. (WHO, 2002; Karakaşlı, 2019). Demans tanısını koymak için iki ölçüt geliştirilmiştir: birincisi Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü ve İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) aracılığıyla bildirilen ölçüt, ikincisi ise Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından yayınlanan Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) ölçütüdür. DSM-V tanı kriterlerine göre demans terimi “majör nörokognitif bozukluk” terimiyle açıklanmıştır (Gümüştekin, 2019).

Amerikan Psikiyatri Derneği (APA) tarafından yayınlanan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nda (DSM-V) demans; “bilinçte bozulma olmaksızın konuşma zorluğu, işlev yitimi, algı bozukluğu veya yürütücü fonksiyonlarda bozulma gibi en az bir bilişsel rahatsızlıkla birlikte bellek bozukluğunu da içeren, sosyal ve mesleki yaşamı etkileyen, çoklu bilişsel eksiklik gelişimiyle karakterize, yaşlılık döneminin en önemli nörobilişsel bozukluklardan biri” olarak tanımlanmaktadır (APA, 2000; Uğur, 2018).

Demans için NIA-AA Tanı ölçütleri; bilişsel veya davranışsal belirtiler, işlevsellik yetisinin etkilenmesi, belirtilerin major psikiyatrik bozukluklarla açıklanamaması, bilişsel bozukluk hakkında kendi veya yakın çevresinin bilgisi ve objektif bilişsel değerlendirmeyi (mental durum muayanesi veya nöropsikolojik testle değerlendirme, nöropsikolojik test uygulama, rutin anamnez alma) içermektedir. Bilişsel ve davranışsal bozukluklar; yeni bir bilgi edinme veya hatırlama yetisinde bozulma,

muhakemede, yargılamada ve karmaşık görevlerin yapılmasında bozulma, görsel-uzaysal yetilerde bozulma, dil işlevlerinde bozulma, kişilik, davranış ve tavırlarda değişiklikler şeklinde ortaya çıkar (McKhann ve ark., 2011; APA 2013; Karakaşlı, 2019).

Sinir dokusu glia hücreleri, astrositler, oligodentrositler ve mikrogliyalardan oluşmuştur. Glia hücreleri kan beyin bariyerinin işlevinde, hücre iletişiminde ve astrosit nöron etkileşiminde önemli rol oynar. Glial filamentleri olmayan farelerde anormal miyelinizasyon, ak maddede yapısal hasar ve kan beyin bariyerinin yapısal ve işlevsel bozukluğu tespit edilmiştir. Demanslı hastaların hücre sitoplazmasında hatta çekirdekte glikoz brikimi gözlenmiştir. Bu çekirdekte şişme, çekirdeğin saydamlığını yitirip buzlu cam görünümü almasına neden olur. Şeker hastalarında bazal lamina kalınlaşır ve bu kalınlaşma deri, iskelet kası, retina, böbrek glomerülleri ve kapillerlerde belirgindir. Kılcal damar etrafındaki bazal lamina kalınlaşması, kapiller lümenlerin daralmasına neden olur. Damar içi basınç artışı yüksek tansiyona neden olur ve etkisi kalp, beyin ve böbrekte görülür (Akay, 2019). Kan şekeri yüksekliğinin oksidatif stres oluşturmalarının yanı sıra AGEs birikimini arttırır. Bu durum, nöronlar üzerine toksik etki ve damarsal hasar oluşturduğundan, demansa götüren süreçlerden biri olduğu kabul edilmektedir (Kroner, 2009; Uğur, 2018).

Demanslı bir hastada kaybedilen ve sonucu ölümcül olan son fonksiyonlar genellikle içme, yeme ve yutma yetenekleridir. Yutma güçlüğü aspirasyona ve akciğerde iltihabına neden olabilmektedir. Demans hastalarında aspirasyon pnömonosi yaygındır ve ölüm sebebidir. Demansa özgü beslenme sorunlarına ek olarak, hastalığın her aşamasında, demanslı yaşlılar, yaşa bağlı bozukluklar, sakatlıklar ve komorbiditelerden (örneğin yaşlanma anoreksia, çiğneme problemleri, depresyon) diyet alımını azalması nedeniyle yetersiz beslenmeye yatkın olabilmektedirler (Banerjee ve ark., 2015).

Demansta risk faktörleri, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, sigara ve alkol etkisi aşırı kilolu ve obez olmak, hiperinsülinemidir.

Demans ve Obezite: Kilolu ve obez bireylerde genellikle metabolik hastalıklardan Tip 2 diyabet ve hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Bu bireylerde bellekle ilgili

problemler; dikkat, sözel akıcılık, sözel hafıza ve mantıksal hafıza hastalık öncesine göre olumsuz etkilenir (Gümüştekin, 2019).

Demans ve malnütrisyon: Demanslı bireylerde malnütrisyon riski artmaktadır. Yetersiz beslenme nedeniyle kilo ve kas kaybı, enfeksiyon, bası yaraları oluşabilir ve klinik tablo daha da kötüleşebilir. İştah kaybı, yemek yemeği unutmak, kullanılan ilaçlar, diş kaybı, çiğneme ve yutmada güçlük, tat ve kokuda değişiklikler hastanın yeterince besin tüketmesini engeller. Vitamin yetersizliği uzun süre yatağa bağımlı hareketsiz bireylerde D vitamini yetersizliğine sebep olabilir. Ayda %3-5 kilo kaybı hastayı sarsabilir. Hastanın durumuna uygun beslenme programı uzman kişiler tarafından yapılmalıdır. AH’de malnütrisyon olanların oranı %22,3 olarak bildirilmiştir (Gümüştekin, 2019).

Demans ve Eğitim: Bir meta analizde, eğitimdeki her bir yıllık artışın demans riskini %7 oranında azalttığı bulunmuştur (Xu ve ark., 2015; Uğur, 2018). Buna paralel olarak yapılan başka araştırmalarda da uyumlu sonuçlar tespit edilmiş, eğitim düzeyinin demans riskini düşürdüğü saptanmıştır (Then ve ark., 2016; Uğur, 2018).

2.10.4.2. Alzheimer Hastalığı

Yaşlı popülasyonun arttığı toplumlarda demans önemli bir sağlık problemidir. En sık demans nedeni olan ve tüm vakalarının %50-70’ini oluşturan Alzheimer hastalığı, 65 yaş üzeri kişilerde %3-11, 85 yaş üzerinde ise %20-47 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (Saka, 2006).

Alzheimer hastalığına orta ve ileri yaş popülasyonunda oldukça sık rastlanır. Alzheimer hastalığı hafıza ve düşünme becerileri gibi en basit işleri yapma yeteneğini yavaşça yok eder; geri dönüşü olmayan, ilerleyen bir beyin hastalığıdır. Türkiye’de 65 yaş öncesi Alzheimer hastalığı yaklaşık 40.000 kişide görülürken 65 yaş üstünde toplumun %5’ini etkilemekte, 85 yaş üstü popülasyonun ise %30-50’sinde görülmektedir. Hastalık, klinik olarak bellek, konuşma, yüksek serebral işlevler ve görsel-uzaysal beceriler gibi birden çok sistemi etkiler, bilişsel işlevlerde ilerleyici kayıp ile seyreder. Nörolojik açıdan sinaps ve nöron kaybı, glikozis, amiloid plak ve nörofibriler yumak oluşumları ile karakterizedir. Genetik, biyokimyasal ve nöropatolojik veriler Aβ agregasyonunun Alzheimer hastalığı patogeneğinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu hastalıkların klinik bulguları arasında bilişsel

fonksiyon bozukluğu görülmektedir (Aydın, 2020). Yüksek kolesterol seviyeleri enzim aktivasyonunu uyararak, beyinde amiloid beta (A β) proteini birikiminin artmasına neden olur. Bu durumun, Alzheimer hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (Reitz ve ark., 2004; Uğur, 2018). Alzheimer hastalığı sadece bilişsel işlevlerde kayba ve davranışsal değişikliklere yol açmamaktadır. Bunun yanı sıra sosyal katılım becerisindeki yetersizlik ve belirgin kayıplara neden olmaktadır. Alzheimer tanısı alan bireylere en az iki kez (27 ay boyunca) rTMS tedavisi dikkat ve yürütücü işlevler, duygu durum ve davranışsal durum üzerinde pozitif etki sağlamıştır (Şahin, 2020).

Alzheimer hastalarında hipokampus beyinde ilk etkilenen yerlerden biridir. Hafıza ve oryantasyon bozuklukları erken belirtilerdendir. Oksijen yetersizliği, medial temporal lob epilepsisi ve ensefalit de hipokampus hasarına yol açabilir. Kısa süreli hafıza yeni bilgilerin depolanması, sağ- hipokampus görsel ve sol hipokampus sözel hafıza, verbal ve sembolik uzun süreli kalıcı anılarla ilgilidir. Beyinde kortizol hipokampüsteki reseptörlere bağlanır. Negatif geri bildirim etkisi ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRF) salınımını inhibe eder. Hipokampus kortizolü belli bir seviyede tutarak amigdalanın tetiklediği stres cevabını regüle eder. Uzun süreli stres hipokampusün işlevini bozabilir. Hipokampüsteki dentritleri büzer, devam ederse hücre ölümüne neden olur. Epizodik hafızaya her gün binlerce tecrübe kaydedilir. Hipokampüste medial temporal loba yerleşmiş daha büyük bir hafıza sisteminin bir parçasıdır. Hipokampüste konum hücreleri (place cell), grid hücreleri piramidal nöron tipidir. Beyinde koordinat sistemi oluşturarak yol bulma ve konumlandırmayı sağlar. Border cell “sınır hücreleri” duvar ve eşikte aktif olmaktadır. Hipokampüste zaman hücreleri (time cell) geçmiş olayların zamanlanması hakkındaki bilgileri taşır. Bazı araştırmacılar zaman hücrelerinin konum hücresi gibi de davrandığını ileri sürmüşlerdir. Singulat girustan çıkan duyusal impulslar hipokampus üzerinden hipotalamusa geri dönmesiyle serebral korteksin emosyonları kontrol edebildiği düşünülmektedir (pepez devresi). Son yaşanmış olayların hatırlanmaması “semantik demans” olarak adlandırılır. Bu durum nörodejeneratif hastalıklarda görülür. Hipokampus dışarıdan uyarıldığında kızgınlık, sakinlik veya hiperseksüalitenin herhangi birinden birisinin ortaya çıktığı bilinmektedir. Hipokampusün kendi içinde ve beynin diğer bölgeleri arasında yoğun bir nöral ağ bağlantısı vardır (İzci ve Erbaş, 2015).

DSM-V'te Alzheimer hastalığına bağlı majör nörobilişsel bozukluk tanısı, yani majör nörobilişsel bozukluk tanı kriterlerinin karşılanması, bilişsel alanların en az ikisinde belirtisiz, yavaş ve ilerleyici bir bozulma olması, rahatsızlığın kardiyovasküler hastalık, başka bir nörodejeneratif hastalık, madde etkisi veya başka tıbbi, nörolojik, sistemik bozukluk ile daha iyi açıklanamıyor olması ile konulabilir. Daha hafif, kişinin günlük aktivitelerinde bağımsızlığına engel olmayacak bilişsel bozulmanın varlığında hafif nörobilişsel bozukluk tanısı konulmaktadır. Aile öyküsü veya genetik testler ve Alzheimer hastalığına neden olabilecek genetik mutasyon, bellek ve öğrenmeye ek olarak en az bir bilişsel alanda bozulmaya dair kesin kanıt durumunu belirlemektedir.

Alzheimer oluşumunda çevresel ve metabolik risk faktörleri; diyabet, metal stres, kafa travması, D vitamini eksikliği, fizyolojik stres, folat eksikliği, B12 eksikliği ve vasküler hasar etkilidir. Yaşlanma, inflamasyon ve sedanter yaşam tarzı Alzheimer yönünden olumsuz etki oluşturur. Genetik ve epigenetik faktörler; oksidatif stres, kalsiyum dengesizliği, nörotrofin ve NT homeostasis, nöronal hypometabolizma, anormal protein birikimi, mitokondrial fonksiyon bozulması ile birlikte nöron hasarı ve nöron ölümü hızlandırmaktadır (Banerjee ve ark., 2015).

Alzheimer hastalığında, nörosteroid bir hormon olan D vitamininin, potansiyel biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca araştırmalarda, tedaviye D vitamini eklenmesinin Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyonları arttırdığı da rapor edilmiştir (Yılmaz ve Yılmaz, 2013; Uğur, 2018).

2.10.4.3. Parkinson Hastalığı

İleri yaştaki bireylerde Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen hastalık Parkinson hastalığıdır. Motor ve nonmotor semptomlarla ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığının motor bulgularından birisi de bilişsel bozulmadır (Evlice ve ark. 2021). 65 yaş üzeri bireylerde %1-2 oranında görülürken 85-89 yaş aralığında %3,5 kadar yükselmektedir. Genel popülasyonda %0,3 olarak görülürken, erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 1,5 kat daha yüksektir. Parkinson tanısı almış bireylerin 25-(OH) D vitamin düzeyi sağlıklı bireylere göre daha düşüktür ve D vitamini eksikliği ile Parkinson hastalığına neden olan mekanizmaların ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (Erdem ve Ayaz, 2018). Parkinson hastalığının kadınlarda daha az görülmesi, beyinde östrojen hormonunun dopaminerjik-

nöroprotektif etkisi ile açıklanmaktadır (Miller ve Cronin-Golomb, 2010). Parkinson hastalığı dopaminerjik nöronlarda kayıplarla ortaya çıkar. Parkinson hastalığında bilişsel bozulma Alzheimer hastalığından farklı olarak erken evrede görsel-uzaysal ve yürütücü işlevlerde oluşur. Bellek bozukluğu hastalığın ilk dönemlerinde ortaya çıkmayabilir. Demans riski, Parkinson hastalığının başlama yaşı, süresi ve şiddetiyle artar. Parkinson hastalığına eşlik eden Demans, Parkinson hastalığından sonra ortaya çıkar. Alzheimer hastalığına benzer olarak bilişsel belirtilerin tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri önerilmektedir (Uğur, 2018).

Parkinson hastalığında serebral kortekste dejenerasyon meydana gelmektedir. Hem merkezi hem de periferik otonom sinir sistemi Parkinson hastalığından etkilenir. Otonom sinir sisteminin kontrol ettiği merkez hipotalamustur. Hipotalamus tarafından kontrol edilen diğer ilişkili bölgeler; amigdala, hipokampus ve singulat girus'u kapsayan limbik sistemdir. Hayvanlarda anterior singulat girusun ventral ve dorsal bölgesi içindeki elektrik uyarısı, kalp hızı ve kan basıncını etkileyen otonom cevapları ortaya çıkarır. Otonom sistemi tüm hayati işlevleri ve pek çok endokrin fonksiyonları uyarır. Parkinson hastalığında lewy cisimcikleri ortaya çıkar. Beynin otonom sinir fonksiyonlarını kontrol eden hipotalamus, insula, nukleus, singulat girus, amigdala, hipokampus gibi bölgelerde lewy cisimcikleri gözlenebilmektedir. Parkinson hastalığında otonom başarısızlıktan singulat girusun sorumlu olduğu bildirilmiştir (Matsui ve ark., 2005).

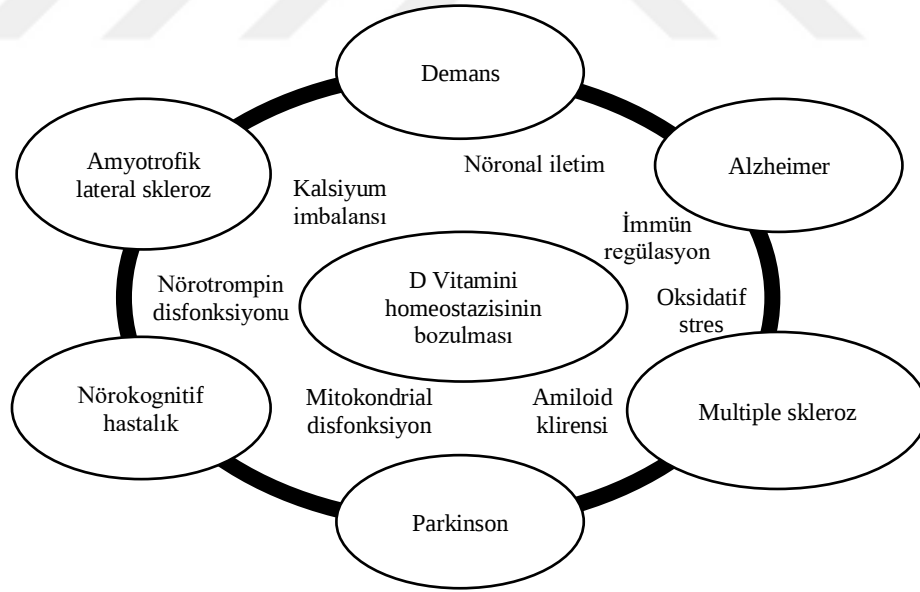
2.10.5. D Vitamini ve Demans, AH ve PH İlişkisi

Serumda D vitamini düşüklüğünün, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, MS, otizm spektrum bozukluğu, uyku bozuklukları ve şizofreni hastalığını etkilediği rapor edilmiştir. D vitamini hem embriyonik dönemde hem de yetişkin beyinde lokomotor, emosyonel ve ödüle bağımlı davranışlarda ve nöral siklusa sorumlu serebral aktivitede rol oynar (Bivona ve ark., 2019).

Çeşitli çalışmalarda, D vitamini eksikliğinin, AH, PH, ALS, inme, migren, epilepsi ve şizofreni gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Batu ve İrkin, 2019). İleri yaştaki bireylerde serum D vitamini eksikliğinin beyinde atrofiye neden olmadan, bellek fonksiyonunda orta düzeyde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. D vitamininin reseptörler ve katalitik enzimlerin

işleyişi yanında yeni hatıraların oluşumu gibi kompleks rolleri vardır. D vitamini yetersizliğine sık rastlanılmaktadır ve bilişsel bozukluk ve demans için terapinin etkisi üzerine çalışmalar sınırlıdır (Buell ve ark., 2010). D vitamini eksikliği ve nörolojik hastalıkların ilişkisi, stres, bozulmuş kalsiyum dengesi, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, nörotrofin disfonksiyonu ile açıklanmaktadır. Vasküler demansta damarda genotipe bağlı iskemik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler vasküler ve lewy cisimcikli demansta, metabolizmada yavaşlamaya neden olur (İzci ve Erbaş, 2015). Kesitsel ve boylamsal çalışmalar, beynin önemli bölgeleri arasındaki teması sağlayan subkortikal beyaz madde hasarı ile ilgili değişikliklerin oluştuğunu, inme riskinin hipovitaminoziste arttığını göstermektedir. Yaşlılarda D vitamini konsantrasyonu, aşamalı bilişsel değişim ve demans ile ilişkilendirilmiştir (Annweiler ve ark., 2011).

Şekil 2.3'te D vitamini ile demans, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, ALS, MS gibi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkların ilişkili olduğu gösterilmiştir (Di Somma ve ark., 2017).



Şekil 2.3. Bozulmuş D vitamin homeostazının nörolojik hastalıklar ve altta yatan mekanizmalar ile ilişkisinin şematik genel görünümü

Demans tiplerine göre görüntüleme bulguları yapısal ve fonksiyonlarla hipokampusta, temporal ve frontal bölgelerdeki değişiklikler özetlenmiştir (Tablo 2.5) (Yegin 2017).

Normal sağlıklı birey ile Demans ve AH bilişsel düzeydeki farklılıkları göstermektedir. Günlük işlevsellik biliş düzeyinin korunmasında yardımcıdır D vitamini eksikliği ve nörolojik hastalıkların altta yatan mekanizması stres, bozulmuş kalsiyum dengesi, oksidatif stres, mitekondrial disfonksiyon, nörotrompin disfonksiyon birlikte açıklanmaktadır. Vasküler demansta damarda allele bağlı iskemik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler vasküler ve lewy cisimcikli demansta metabolizmada yavaşlamaya neden olur (Akdeniz ve ark., 2010).

Tablo 2.5. Demans tiplerine göre yapısal ve fonksiyonel görüntüleme bulguları

Demans Tipi	Yapısal Görüntüleme	Fonksiyonel Görüntüleme
Alzheimer Hastalığı	Kaliteli veya kalitesiz olarak desteklenmiş asimetrik hipokampus atrofi yaygın kortikal ve subkortikal atrofi	Temporaparyetal korteks ve posterior singulat kortekste asimetrikte olabilen zamanla frontal korteksin de etkilendiği hipometabolizma
Frontotemporal Demans	Anteriotemporal ve fontal bölgede asimetrik veya simetrik atrofi	Anteriotemporal ve fontal bölgede asimetrik veya simetrik metabolizma (özellikle depresyon ayracı tanısında önemli)
Lewy cisimcikli Demans	Putaminal atrofi silik temporal ve global atrofi	Primer görsel korteks ve asosyasyon alanlarında belirgin oksipital ve oksipitoparyetal hipometabolizma
Vasküler Demans	İskemik vasküler olayın tabiatına göre büyük damar veya küçük damar alellerine ait iskemik değişiklikler	Özgün bir patern olmaksızın iskemik alanlarda hipometabolizma görülebilir

Hipokampus, singulat girus, hipotalamus, Amigdala limbik sistemi oluşturur. Gri cevher tabakasına sahiptir. Glutamat-aspartat hipokampusun en çok salgılanan ekstatör transmitter olarak bilinmektedir. Yakın hafıza olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması uykunun REM safhasında meydana gelir (Yegin, 2017).

Boyutsal çalışmalarda ileri yaştaki bireyler arasında demans ve hipovitaminozis D arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığından muzdarip bireylerde D vitamin düşüklüğü daha sıktır. Son yapılan araştırmalarda, D vitamini düzeyi yüksek olanlarla karşılaştırıldığında, D vitamini eksikliği olanlarda biliş ve yönetici

fonksiyonda azalma riski ortaya çıkmaktadır. Ön değerlendirme bulgularında D vitamini eksikliği ile demans insidansı ve Alzheimer hastalığı riskinde artış ilişkili bulunmuştur. Gözlemsel çalışmalar da ileri yaşlarda D vitamini eksikliğinin bilişsel azalmaya neden olduğu ve demansın ortaya çıkışında etkili olduğunu destekler niteliktedir (Annweiler ve ark., 2015). Son 15 yıldır yapılan çalışmalar VDR gen polimorfizmi ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiyi göstermektedir ve AH'nin oluşumunda risk 2-3 kat artmaktadır (Dursun ve ark., 2008, 2009; 2019)

D vitamini eksikliği ile bilişsel yapının çoklu karmaşık fonksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığında bilişsel fonksiyon, genel iş bölümü, rastlantısal öncelik sırası, duygusal kontrol, sosyal davranış ya da motivasyonun kötüye gitmesi ile tanımlanmıştır. D vitamini yetersizliği ile CYP24A1 mutasyon yokluğu, D vitamini intoksikasyonu veya kontrolsüz 1.25(OH)₂D üretimi akciğer hastalıklarında ile ilişkili bulunmuştur. Diyetle D vitamini alımı (VD), serum total 25(OH)D, 25(OH)D₃ ve bilişsel performans arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, diyetle D vitamini alımı serum total 25(OH)D, 25(OH)D₃ bilişsel performans arasında L- şekilli doz ilişkisi bulunmuştur. Sağlıklı diyetle çoklu doymamış yağ asitleri, C ve E vitaminin bilişsel performansı korumada etkili olduğu ve daha yüksek doz 25(OH)D₃ konsantrasyonun bilişsel performansta koruyucu olduğu gösterilmiştir (Butler ve ark., 2021).

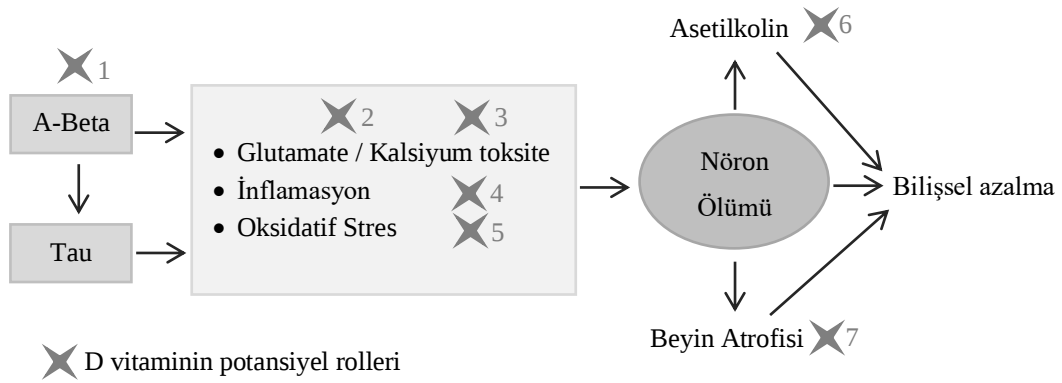
PARK gen üretimindeki değişiklikler (α -synuclein, Parkin, PINK 1, DJ-1, LRRK2), oksidatif stres ve antioksidan ETS, nöron ölümü ve apoptotik yol, davranış ve motor fonksiyonla ilgili çalışmalar; C vitamini, E vitamini, A vitamini ve karoten, selenyum, Glutatyon (GSH), kurkumin (Cr), resveratrol (Res), kateşin (Cat), Oleuropein (Ole) gibi etken maddeler üzerinde yapılmıştır. Besin öğeleri, antioksidan özelliklerinden dolayı genetik bilgi aktarımı, dopaminerjik nöronların hayatta kalmasını sağlayarak büyüme ve gelişmeyi kontrol eden genleri düzenler. Diyetteki antioksidant özelliği olan nutrientlerin (Polyfenoller), PH'yi önleme ve tedavisinde kimyasal olmayan mikronutrientlerle bireysel ve/ veya sinerjik etkileşimi üzerine yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (Park ve Ellis, 2020).

Demans ve Parkinson gibi hastalıklarda süperoksit radikalini etkisizleştiren süperoksit dismutaz enziminin aktivitesinin düşük olduğu, antioksidan sistem dengesizliğine bağlı olarak bu tip hastalıkların gelişebileceği rapor edilmiştir. D vitamini ile ilgili

linik çalışmalarda Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarla, D vitamini takviyesinin hastalık oluşumunda koruyucu ve tanımlayıcı rolü ve nörolojik şartların ilerlemesindeki rolü vurgulanmıştır (Mpandzou ve ark., 2016). D vitamininin sinir sistemindeki bir diğer antioksidan etkisi glutasyon toksitesine karşı nöroprotektif etkisidir. Bunun yanında, 1,25(OH)₂D, NF-KB inhibitör etkisi ile serebral endotelial disfonksiyondan korur. 1.25(OH)₂D uygulamasının hipoksik/oksidatif saldırılardan koruduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinde 74 gen ve 36 proteinin etkilendiği, hücre iskeletinin korunması, kalsiyum homeostazı, sinaptik plastisite, oksidatif fosforilasyon, redoks balansı, protein transportu (şaperon) ve hücre dönüşüm kontrolünün anlamlı olarak değiştiği kaydedilmiştir (Banerjee ve ark., 2015).

Alzheimer, Parkinson ve iskemik vakalarında nitrik oksit sentetaz enziminin de etkili olduğu bildirilmektedir. Yaşlanmayla azalan bu enzim nörodejeneratif hastalıklarda artışa sebep olurken, D vitamini bu duruma karşı koruyucu bir role sahiptir. D vitamini ayrıca Gamma Glutamil Transpeptidaz (GGT) aktivitesini artırır (Yılmaz ve Yılmaz, 2013).

Hücre içi çalışmalarda son bulgulara göre AH'de Aβ tetiklenmektedir. D vitamini eksikliğinde beynin sistemik ihtiyaçları karşılansa bile D vitamini "verimsiz" kullanılacaktır. D vitamini aktivasyonu gen ilişkisi reseptörler (VDR ve 1,25-MARRS membran iletişimi, steroide bağlı hızlı cevap), metabolizma ile ilgili enzimler veya transporterler D vitaminin verimsiz kullanımı ile sonuçlanır. Böylece nöron kırılganlığı nörodejenerasyona sebep olur. Aβ AH'de D vitaminin nöron koruyucu rolü şekil 2.4'te gösterilmiştir (Annweiler ve ark., 2011). D vitaminin rolleri antioksidan, anti inflamasyon, kalsiyum toksitesinden glutamat artışı ile nöronları korur. Glutamat aynı zamanda antioksidant özelliği olan bir maddedir. AH'de hücre içi ve hücre dışı sıvılarda protein birikimi oluşur. AH'de amiloid plaklar beyinde astrosit ve glia hücrelerde stokin ve kemokinlerin etrafını sarmaktadır. Tau nörofibril düğümleri hücre içinde aşırı fosforlanmış protein-mikrotübül bağlantılı bir maddedir. Hücre içi geriye dönük birikim nöron gen aktarım iletişimi, aksonal transport ve nörotrofik faktör sentezinin kesilmesi ile oksidatif stres tetiklenir ve nöronal kalsiyum homeostazisi (denge) değişir ve nöron ölümü ile sonuçlanır (Dursun ve ark., 2019).



1. A-Beta peptit klirensi
2. Glutamaterjik nörotoksiteye karşı koruma
3. Kalsiyum akışının düzenlenmesi
4. Anti inflamasyon etkisi
5. Antioksidan etki
6. Kolin asetiltransferazın düzenlenmesi
7. Nörotrofinlerin düzenlenmesi

Şekil 2.4. Alzheimer hastalığında D vitamininin nöron koruyucu rolü

Slinin ve arkadaşları, 65 yaş üstü yaşlı popülasyonda bilişsel gerileme ve D vitamini (25(OH)D metaboliti) düzeyinde azalmayı dört yıldan fazla süreyle izlemişlerdir (Slinin ve ark., 2010). Bir meta-analizde D vitamini eksikliği olan hastalarda bilişsel bozulma riskinin arttığı vurgulanmıştır (Etgen ve ark., 2012; Banerjee ve ark., 2015). Boylamsal prospektif çalışmalarda D vitamini düşük olan yaşlılarda, D vitamini normal ve yüksek olanlara göre bilişsel azalma ve yönetici fonksiyon bozukluk riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Llwelllyn ve ark., 2010; Slinin ve ark., 2010; Annweiler, ve ark., 2010; Banerjee ve ark., 2015). Bunlara ek olarak D vitamini eksikliği artan Alzheimer hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur (Annweiler, 2012; Banerjee ve ark., 2015). Prospektif çalışmaların katılımcıların %50'sinden fazlasında, artmış bilişsel bozulma riskinde artış ile düşük D vitamini 25(OH)D düzeyleri gözlenmiştir (Annweiler ve ark., 2015; Banerjee ve ark., 2015). Diğer kesitsel çalışmalarda Alzheimer hastalığına sahip bireylerde D vitamini eksikliği insidansında artma saptanmıştır (Annweiler ve Bauchet 2011; Balion ve ark., 2012; Banerjee ve ark., 2015).

Yaşlanan beyin, Alzheimer hastalığı ve kalsiyum disregülasyonu ilişkisini açıklayan “Ca” hipotezi, yeni çalışmalarla doğrulanmıştır. Bu mekanizmada, D vitamini ve kalsiyum kanalları arasındaki etkileşim rol oynamaktadır. D vitamini nöron hücrelerine kalsiyum geçişini düzenlemektedir. Gezen Ak ve arkadaşları, D vitamini

uygulamasının, hipokampüsün plazma membranlarında kalsiyum kanal yoğunluğunu düzenlediğini ve böylece nöronların kalsiyumun aşırı toksisitesinden korunduğunu göstermiştir (Gezen Ak ve ark., 2014, 2013; Banerjee ve ark., 2015). Troid hormonu kalsiyum salınım, alım ve depolanmasından sorumludur. Testeron ve diğer hormonlarla (IGF-1, T₃) birlikte enerji ve karbonhidrat metabolizmasında dolaylı veya dolaysız olarak gereklidir. T₃ mitokondride ATP üretimini uyarır. T₃ gen ifadesinde (transkripsiyon, translasyon ve sonrası) nükleus içine girer. T₃'e bağlı reseptörler (monomer, homodimer veya D vitamini ve retinoik asit resptörleriveya genlerin troid cevap elementlerine bağlanan diğer aks proteinleri ile ilişkili), transkripsiyonu etkilemektedir. T₃'ün sağladığı bu kombinasyonlar dokudan dokuya farklılık gösterir. Mitokondri ve endokrin sistemde enerji seçimini etkileyebildiğinden optimal beslenmenin düzenlenmesi istenilen yararı sağlamak için önemlidir. Kas gruplarının kasılma ve gevşeme zamanını etkileyerek mekanik iş gücüne etki eder. Hipotroidizmde Ca⁺² alımı azalmaktadır. Hipertroidizmde transkripsiyon sonrası (SERCA mRNA Ca isoformunun ifadesi) T₃ mRNA stabilitesini ve proteolizis verimliliğini etkiler bu da kas kısılma hızını azaltır (Spirduso ve ark., 2016).

Beyinde 1,25(OH)₂D'nin, nöron büyüme faktörü (NGF) ve dopamin nöronlarının gelişimini ve fonksiyonunu düzenleyen glial kökenli nörotrofik faktör (GDNF) gibi iki önemli molekülü regüle ettiği bilinmektedir. D vitamini beyinde GDNF aracılığıyla dopamin seviyesini düzenlemektedir. Parkinson hastalığından yakınan bireylerde dopamin seviyesi düşüktür, aynı zamanda D vitamini eksikliği de ortaya çıkmaktadır. Epidemiyolojik ve kohort çalışmalarında, güneş ışığının D vitamini seviyesine katkısı ve dolayısıyla Parkinson hastalığı morbidite oranları üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Parkinson hastalığına sahip bireylerden alınan Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) örneklerinde, D vitamini eksikliğine bağlı olarak D vitamini bağlayan protein seviyesinin arttığı ve bu artışın Parkinson hastalığının oluşumu ve gelişiminde rol oynayabileceği savunulmaktadır. Diğer mekanizma ise Parkinson hastalığına sahip bireylerde oksidatif stresin nöron ölümüne yol açması ile ilgilidir. Antioksidan olarak görev yapan glutatyon seviyesi azalmaktadır ve glutatyon seviyesi 1,25(OH)₂D'nin eksikliği ile ilişkilendirilmektedir. Parkinson hastalığı ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı araştırmalarda, Parkinson hastalığından yakınan bireylerde D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü ve hastalığın oluşumunda D vitamini yokluğunun etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Yılmaz ve Yılmaz, 2013; Uğur, 2018).

Parkinson hastalığında motor semptomlar gözlenmeye başlandığında substantia nigra bölgesindeki hücrelerin %30-70'inde hücre kaybı olduğu kanıtlanmıştır (Erdem ve Ayaz, 2018). D vitamini eksikliği Parkinsonlu bireylerde kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olmasının başlıca nedenlerinden biridir. Parkinsonlu bireylerde düşük kemik mineral yoğunluğunun bir nedeninin de L-dopa tedavisinden kaynaklanan hiperhomosisteinemi olduğu düşünülmektedir. (Feart ve ark., 2017; Erdem ve Ayvaz 2018). Parkinsonlu bireylerde sık karşılaşılan bir sorun olan malnütrisyon, D vitamini stabilitesini olumsuz yönde etkilerken, bu durum folik asit ve B12 yetersizliğiyle sonuçlanmakta ve homosisteinin artışına neden olmaktadır. Homosistein katabolizması; folik asit, B12, B6 vitaminine bağlıdır. Buna bağlı olarak B12 ve folik asit eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olabilir. Malnütrisyon sonucu beden kütle indeksindeki düşüş, kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olan etmenlerden biri olarak gösterilmektedir. (Erdem ve Ayvaz, 2018).

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezisinde, D vitamini ve VDR seviyelerini genetik ve çevresel olarak etkileyen faktörlerin olabileceği düşünülmektedir (Littlejohns ve ark., 2014; Yılmaz ve Yılmaz 2013).

PH hastalığının oluşmasında ağır metal birikimi (civa, kurşun, alüminyum gibi) yağ dokusunda birirmektedir ve sinir sistemini felç edebilmektedir. Sanayileşen toplumlarda pestisit kalıntıları, egzoz gazları (SO, CO gibi) ve kimyasallar (Boya, hidro klorit asit) içme sularında ve toprakta birirmektedir. Yarılanma ömürleri uzun yıllar almaktadır. Vücuttan ağır metallerin temizlenmesi (amalgamlı diş dolgularının çıkarılması) ve barsak florasının yeniden yapılandırılması (GAPS diyeti) gereklidir.

Genom ile ilgili çalışmalarda Parkinson hastalığına yakalanma riskini artıran 18 lokus tanımlanmıştır. Bunlardan sekizinde (SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1, DJ-1, ATP13A2, PLA2G6, FBOX7) meydana gelen mutasyonların ailesel Parkinson hastalığına sebep olduğu gösterilmiştir. SNCA geni kopya sayısında artışa bağlı alfa-sinükleinin aşırı ekspresyonu, agregasyonu ve fibril oluşumunda artışa neden olmaktadır. SNCA geninin kopya sayısındaki artışlar nokta mutasyonlarına göre daha yaygın olmakla birlikte dünya çapında 27 ailede tanımlanmıştır (Lv ve ark., 2014).

Parkinson hastalarında D vitamini düzeyinin kalça kırığı, düşme ve osteoporoz riskini artırdığı ve postür bozuklukları ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Talay Çalış ve ark.,

2017). Parkinson hastası bireylerde kemik mineral yoğunluğu skorlarının ve D vitamini seviyelerinin daha düşük olması nedeniyle kırık riskine dikkat edilmeli ve önleyici tedbirler alınmalıdır. Parkinson hastası bireylerde hareket kabiliyeti ve denge azalmaktadır. Düşük D vitamini seviyeleri hızlı kemik kaybını ve en nihayetinde kırık oluşma riskini artırır. PH'li bireylerde osteoporoza bağlı lomber omurga ve kalçada osteopeni D vitamini eksikliği ile istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (Erdem ve Ayvaz 2018).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

D vitamini, bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde etkilidir (Açık ve Yabancı Ayhan, 2018; Börekçi Öncül, 2019). Bu araştırmada, sayıları giderek artmakta olan D vitamini düzeyleri ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer hastalığı veya Parkinson hastalığı ilişkisini konu alan araştırmalar, sistematik derleme yöntemi ile incelenmiştir.

Sistematik derleme, klinik bir soruya güçlü ve tarafsız inceleme ile kanıt sağlamak için o alanda yapılmış ve yayınlanmış çalışmaların sistematik bir şekilde sentezlenmesidir. Bunun için kapsamlı bir tarama sonrasında, çeşitli dahil etme ve dışlama kriterleri dikkate alınarak seçilen araştırmaların bulguları sentezlenmektedir. Seçilen araştırmalardaki bulgu ve sonuçlar ikincil veri olarak değerlendirilmektedir. Sistematik derleme çalışmaları objektiftir, tekrar edilebilir ve üzerinde çalışılan konuya ilişkin güçlü kanıtlar üretir (Karaçam, 2013; Harris ve ark., 2013, Çınar 2021). Bu çalışmada, sistematik derleme metodolojisi kapsamında uygun protokolü oluşturmak üzere Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sağlık hizmetlerinde derleme rehberinden yararlanılmıştır (CRD, 2008).

Sistematik derlemede, araştırma sorularının çerçevesi ve dahil etme kriterlerinin belirlenmesinde, PICO ya da PICOS (Population, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study) yani katılımcılar, müdahaleler, karşılaştırma grupları, sonuçlar ve çalışma deseni unsurları kullanılmaktadır (CRD, 2008). Katılımcılar (population), ilgilenilen hedef grup ya da hastalığı ifade etmekteyken müdahale (intervention) ise maruziyet, tanısal test, prognostik faktör, tedavi, spesifik bir bakım, yapılandırılmış bir özel eğitim vb. olabilir. Karşılaştırma (comparisons), yapılan müdahaleye uygun olarak belirlenmektedir. Sonuçlar (outcomes), araştırmacının ilgilendiği klinik sonuçları belirtmektedir. Çalışma deseni (study) ise araştırmacının metodolojik olarak hangi yöntem ve desende yapıldığını ifade etmektedir (Karaçam, 2013). Bu çalışmada, araştırma stratejisi, PICOS unsurlarına göre oluşturulmuştur.

3.1. Araştırmanın Amacı

Bu araştırmada, Türkiye’de yaşlı bireylerde D vitamini eksikliği ile bilişsel bozukluk, nörodejeneratif hastalıklardan Demans, Alzheimer veya Parkinson hastalıkları arasındaki ilişkiyi sistematik derleme yöntemi ile değerlendirmek amaçlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Modeli

Türkiye popülasyonundaki yaşlılarda, D vitamini eksikliğinin bilişsel durumla ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkisinin inceleneceği bu araştırma, sağlık veri tabanına katkıda bulunmak için sistematik derleme yöntemi ile ikincil verilerin incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Soruları

Türkiye’de 55 yaş üstü bireylerde D vitamini eksikliğinin bilişsel duruma etkisi var mıdır?

Türkiye’de 55 yaş üstü bireylerde D vitamini eksikliği ve bilişsel bozukluk anlamlı olarak ilişkili midir?

Türkiye’de 55 yaş üstü bireylerde D vitamini eksikliği ve nörodejeneratif hastalıklardan demans, Alzheimer ya da Parkinson hastalığı anlamlı olarak ilişkili midir?

3.4. Araştırma Yapılan Veritabanları

Bu çalışmada, Google Akademik-Google Scholar, Dergipark, Pubmed, Yüksek Öğretim Kurulu Başkanlığı Ulusal Tez Merkezi veri tabanlarında araştırma yapılmıştır. İlgili veritabanlarında, 1965 – 2021 yılları arasında yayınlanmış olan, Türkiye’de 55 yaş ve üstü bireylerle yapılmış, D vitamini eksikliği ile bilişsel durum ve nörodejeneratif hastalıklardan demans, Alzheimer, Parkinson hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen, Türkçe ya da İngilizce olarak yayınlanmış araştırmalar önceden belirlenen dahil etme ve dışlama kriterlerine göre taranmış ve seçilmiştir.

3.5. Veri Toplama Araçları

Çalışmamızda, araştırma sorularına yanıt bulmaya yönelik araştırmalara ulaşmak üzere belirlenen anahtar kelimelerle, 15 Kasım 2021 - 15 mart 2022 tarihleri arasında tarama yapılmıştır. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler, iki kelimeyi birleştirerek tarama yapmak üzere “ve”, “and” bağlaçları, kelimelerden yalnızca birinin metinde olmasının yeterli olması halinde ise “veya”, “or” bağlaçları (Gökdemir ve Dolgun, 2020) kullanılarak en az üç farklı biçimde taranmıştır. Tarama öncelikle, 1965-2021

tarikhleri arasında yapılmıştır; 1970-2022 tarihleri arasında detaylandırılmış arama yapılmış ve güncellenerek yeni kanıtlar dahil edilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü kronolojik yaş ayrımında, 65 yaşı yaşlılık döneminin başlangıcı olarak kabul etmektedir. Biyolojik yaşlanma süreci, birey bazında değişiklik göstermekte, pek çok genetik ve çevresel faktörden etkilenmektedir. Literatürde yaşlılıkla ilişkilendirilen bazı sorun ya da hastalıkların 65 yaşından önce ortaya çıktığı görülmektedir; bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları bu türde hastalıklardır ve yaşlılık dönemine göre daha düşük oranlarda olsa da 65 yaşından önce görülebilmektedir (Gümüştakin, 2019; Aydın, 2020; Karakaşlı, 2019). Bu nedenlerle çalışmamızda, 55 yaş üstü bireylerle yapılmış çalışmalar seçilmiştir.

Türkçe anahtar kelimeler; “D vitamin eksikliği/yetersizliği”, “bilişsel bozukluk”, “demans”, “Alzheimer hastalığı”, “Parkinson hastalığı”, “55+”, “yaşlılar”, “Türkiye”. Türkçe anahtar kelimeler ile taramalar; D vitamini eksikliği VEYA D vitamini yetersizliği VE bilişsel bozukluk VEYA demans VEYA Alzheimer hastalığı VEYA Parkinson Hastalığı VE yaşlılar VEYA 55+ şeklinde yapılmıştır.

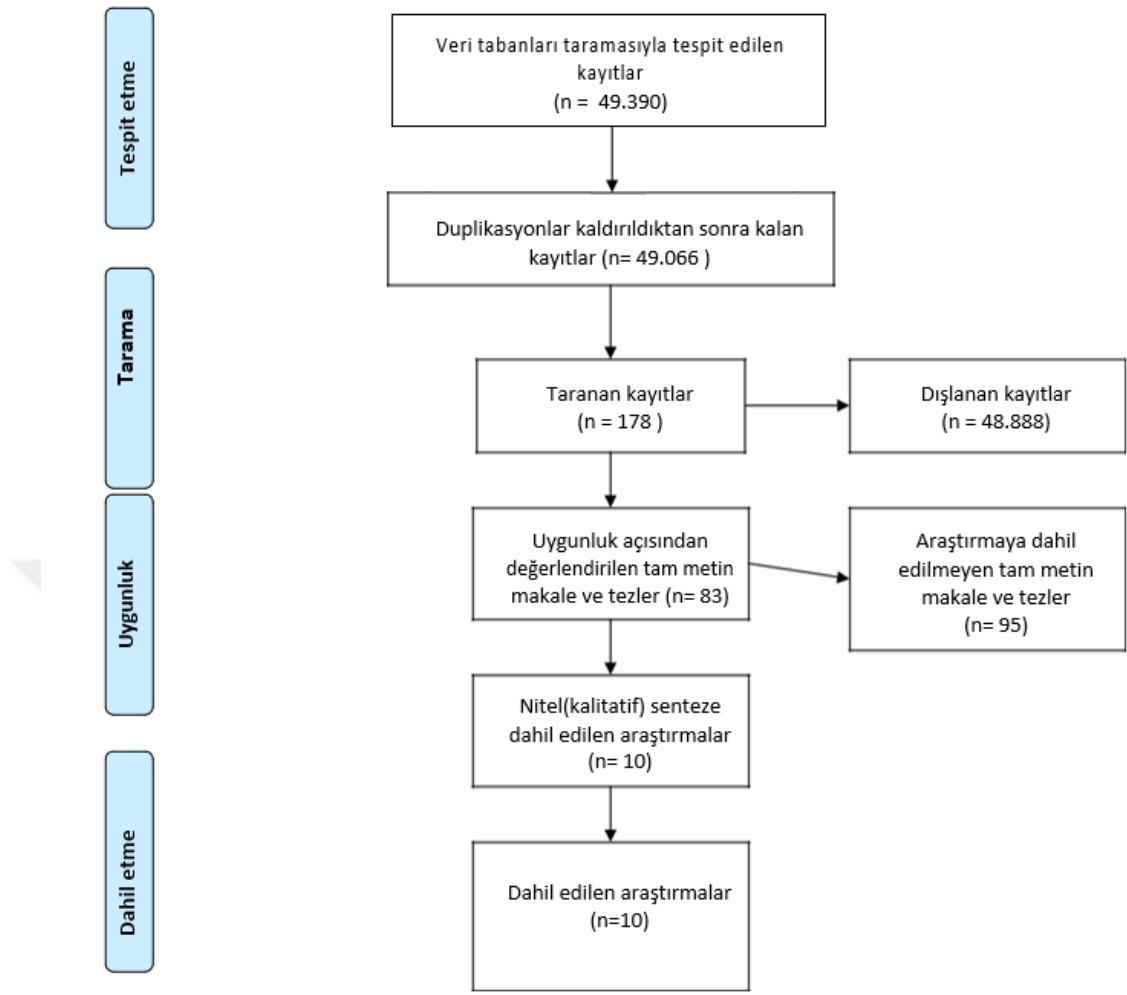
İngilizce anahtar kelimeler; “vitamin D deficiency/insufficiency”, “cognitive impairment”, “dementia”, “Alzheimer disease”, “Parkinson disease”, “old people”, “55+”, “Turkey”. İngilizce anahtar kelimeler ile taramalar; vitamin D deficiency OR vitamin D insufficiency AND cognitive impairment OR dementia OR Alzheimer disease OR Parkinson disease AND old people OR 55+ şeklinde yapılmıştır.

Veri tabanlarında yapılan taramada ulaşılan makale ve tezlerin öncelikle başlıkları ve özetleri değerlendirilmiş, daha sonra tam metinleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Tarama sonucunda tekrar eden makale ve tezler çıkarılmıştır. İncelenen çalışmaları derlemeye dahil etme kriterleri; örneklemini Türkiye’deki 55 yaş üstü yaşlı bireylerin ele alındığı yüksek lisans tezleri, doktora tezleri, hakemli bilimsel dergilerde yayınlanmış makalelerdir.

İncelenen çalışmaları dışlama kriterleri: Örneklemini 55 yaş altı bireylerin oluşturduğu çalışmalar; demans, Alzheimer ya da Parkinson dışındaki nörodejeneratif hastalıkları (MS, ALS gibi) ele alan çalışmalar; başka hastalıkları (kronik karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları, hipertansiyon, kırık, depresyon, osteoporoz, diyabet) kapsayan çalışmalar; D vitamini dışındaki diğer vitaminleri (C vitamini, A

vitamini, B12 vb.) inceleyen çalışmalar; hayvan deneyleri; tek vaka çalışmaları; 10 kişiden az vaka takibi çalışmaları; derlemeler, metaanalizler, kongre özetleri ve tam metnine ulaşılamayan çalışmalardır. Veri çekme, yardımcı araştırmacı tarafından da gerçekleştirilmiş ve tez danışmanı tarafından doğruluğu kontrol edilmiştir.

Sistematiik derleme çalışması kapsamında Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler ile tüm veritabanlarında yapılan taramalarda, ilk aşamada 49.390 sonuca ulaşılmıştır. Farklı veritabanlarından ulaşılan aynı çalışmalar, duplikasyon olarak kabul edilmiş ve çıkarılmıştır. Duplikasyonlar kaldırıldıktan sonra kalan 49.066 sonuç arasından kongre bildirileri, deneysel çalışmalar, derlemeler, meta analizler, hiperürisemi, depresyon, kardiyovasküler hastalıklar, kas iskelet sistemi hastalıklarını kapsayan araştırmalar, 55 yaş altı bireylerde yapılmış araştırmalar dışlanmıştır. Uygunluk açısından değerlendirilen 83 adet tam metin makale ve tez arasında, dahil etme kriterleri doğrultusunda 6 adet makale, 4 adet tez olmak üzere toplam 10 araştırma, nitel senteze dahil edilmiştir. Araştırmanın PRISMA (Preffered Reporting Items for Systematic Review and Meta Analysis) akış şeması, Şekil 3.1’de yer almaktadır.



Şekil 3.1. Araştırmanın PRISMA akış şeması. Verilerin Analizi

Bu çalışmada, belirlenmiş Türkçe ve İngilizce anahtar kelimelerle öncelikle 1965-2021 yılları arasındaki araştırmalar taranmış, ardından 1970-2021 tarihleri arasındaki araştırmalar gelişmiş ve ileri arama teknikleri ile taranmıştır. Araştırmalar, başlıkları (title), metinde geçen kelimeler (text word), konu özetleri ve daha sonra da içeriklerine göre ayıklanmıştır. Dahil edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda değerlendirme yapılmış ve derlemede yer alacak araştırmalar seçilmiştir. Seçilen araştırmalarla araştırma konusunu sistematik bir şekilde değerlendirebilmek ve araştırma sorularına yanıt aramak için betimsel içerik analizi yöntemi kullanılmıştır. Elde edilen ikincil veriler üzerinden; örneklemdeki katılımcıların yaşları ve diğer özellikleri, araştırmanın yapıldığı şehirler, araştırma desenleri, serum D vitamini düzeyleri, D vitamini düzeyini çeşitli yöntemlerle hesaplama imkanı sunan beslenme ölçekleri, besin tüketim kayıtları, bilişsel işlevleri ölçme ve değerlendirmede kullanılan testler, D vitamini

düzeyi ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı durumu arasında ilişki olup olmadığını gösteren sonuçlar değerlendirilmiştir. Araştırmalardan elde edilen veriler, D vitamini eksikliği/yetersizliği ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları arasındaki ilişki doğrultusunda sentezlenmiş ve yorumlanmıştır.



4. BULGULAR

Bu sistematik derlemeye, dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre seçilen makale ve tezler, 2015-2021 yılları arasında yayınlanmıştır. PICOS unsurları bağlamında katılımcılara ilişkin tüm bilgiler, örneklem özelliklerinde yer almaktadır. Müdahaleler, 9 çalışmada D vitamini düzeylerine ve bilişsel duruma yönelik tanısal testler iken, 2 çalışmada, D vitamini replasman tedavisi öncesi ve sonrası ölçüm ve değerlendirme şeklindedir. Araştırmalar, kesitsel, retrospektif, prospektif, vaka kontrol desenlerindedir. Araştırmaların tümü Türkiye popülasyonunda yapılmış olmakla birlikte, Ankara'da 2, İstanbul'da 2, İzmir'de 2, Sivas'ta 1, Samsun'da 1, Kayseri'de 1, Çanakkale'de 1 ve Rize'de 1 araştırma gerçekleştirilmiştir. Sistematik derleme kapsamında incelenen çalışmalarda, D vitamini düzeyleri ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı arasındaki ilişkiler araştırılmıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

İncelenen araştırmalarda, D vitamini için kan örneğinde biyokimyasal ölçümler ya da nutrisyonel değerlendirme ölçekleri dikkate alınırken, bilişsel işlevler için SMMT, saat çizme, iz sürme (İST), Stroop Testi, Rey işitsel sözel öğrenme testi (RİSÖT), MoCA, bilişsel yakınmaları değerlendirme formu, Wechsler Zekâ Testi–Sayı Dizisi Alt Ölçeği, Sözel ve Semantik Akıcılık Testleri yapılmıştır. Bazı araştırmalarda, gelişmiş nörobilişsel testler ve nörogörüntüleme yöntemleri kullanılmıştır. Bunun yanında, geriatric değerlendirme ölçeği, enstrümental günlük yaşam aktiviteleri, temel günlük yaşam aktiviteleri, öznel bellek yakınmaları anketi (ÖBYA), klinik değerlendirme formu, sözel ve semantik akıcılık testleri değerlendirilmiştir. Araştırmalarda, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi bağımsız değişkenler de değerlendirilmiştir. Hastaların beslenme durumları, antropometrik ölçümleri, BKİ, ilaç kullanma durumları, alkol, sigara, fiziksel aktivite ve komorbidite durumlarının bazı araştırmalarda dikkate alınmadığı saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği kriterlerine göre serum D vitamini düzeyleri önerilmiş olan değerleri baz alınmıştır (Balcı ve Toktaş, 2021). Buna göre D vitamini düzeyleri; <10 ng/ml ise ciddi eksiklik, <20 ng/ml ise eksiklik, 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l) arasında ise yetersizlik, >30 ng/ml (75 nmol/l) ise yeterli, >150 ng/ml ise intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir. Derlemeye dahil edilen araştırmalarda da D vitamini düzeyleri bu kriterlere göre değerlendirilmiştir.

Tablo 4.1. D vitamininin bilişsel bozukluk, demans, alzheimer, parkinson hastalıklarıyla ilişkisi hakkında çalışmaya dahil edilen tezler

	Referans	Yapıldığı Şehir	Örneklem	Metod	Sonuçlar
1	Çamcı, 2018	Sivas	Çeşitli sebeplerle hastaneye başvuran, D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan, 65 yaş üzeri 28 kişi.	Prospektif çalışma, D vitamini eksikliği veya yetersizliği bulunan katılımcılara, D vitamini replasmanı öncesinde ve replasman sonrasında MMT, Saat çizme, iz sürme (İST), Rey işitsel sözel öğrenme testi (RİSÖT), GDÖ testlerinin uygulanması, İstatistiksel analizler, Kolmogrov Smirnov, Kruskal Wallis, Mann Whitney U testi, Wilcoxon, Pearson korelasyon.	Tedavi öncesi ve sonrası yapılan bilişsel testlerde 65-74 (genç yaşlı) grubunda MMT, SÇT, İST A, İST B, RİSÖT SHd, RİSÖT A7d sonuçlarında; 75-85 (orta yaşlı) grubunda ise, İST A, RİSÖT A7d, RİSÖT SHd sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Çalışmada, literatürdeki diğer araştırmalardan farklı olarak, genç yaşlılarda (65-74), orta yaşlılara (74-85) göre daha fazla bilişsel testte istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptandığı bildirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası saat çizme testinde eğitim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) fark gözlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası sözel bellek fonksiyonları RİSÖT ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonrası iz sürme A testi eğitim grupları istatistiksel yönden anlamlı ($p<0,05$). D vitamini eksikliğinin bilişsel işlevler üzerinde etkin olduğu bildirilmiştir. D vitamini ve bilişsel gerileme nedensellik ilişkisini açıklamak için kesitsel çalışmalar yeterli değildir.
2	Gümüştekin, 2019	Samsun	Nöroloji Polikliniğine	Kesitsel çalışma,	Demans grubunda % 35,1 ve kontrol grubunda %3,9 malnütrisyon riski tespit edilmiştir. Demans grubu

			başvuran 65 yaş üzeri 77 Alzheimer tipi demans hastası ve demans tanısı olmayan 77 kişilik kontrol grubu olmak üzere toplam 154 kişi.	Antropometrik ölçümler, biyokimyasal parametreler, 3 günlük besin tüketim kaydı, MNA, MMSE, MMSE-E ve GDÖ-15 testlerinin uygulanması, İstatistiksel analizler, Ki-Kare, Fisher Exact test, Shapiro-Wilk, Sample t, Mann-Whitney U testi, Spearman Sıra Korelasyon testi	bireylerin diğer besin öğeleri ile birlikte, D vitamini tüketimleri, kontrol grubu bireylere göre istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0,05). Demans grubunda ağır bilişsel bozukluğu olanların %50'sinde, orta düzey bilişsel bozukluğu olanların %17,7'sinde ve hafif bilişsel bozukluğu olanların %5,4'ünde malnütrisyon olduğu bildirilmiştir. Hafif bilişsel bozukluğu olanların %70,3'ünde, orta düzey bilişsel bozukluk yaşayanların %35,3'ünde ve ağır bilişsel bozukluk yaşayanların %16,7'sinde normal nütrisyonel durum gözlenmiştir.
3	Karakaşlı, 2019	Ankara	Aile sağlığı merkezleri üzerinden yaş gruplarına göre tabakalandırma uygulanarak ulaşılan ve Psikiyatri polikliniğine unutkanlık şikayeti ile başvuran 55	Tanımlayıcı, gözlemsel ve kesitsel çalışma, Seçilmiş hastalara Nöropsikiyatrik Envanter, Enstrümental/ Temel Günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA), Bilişsel Yakınmaları Değerlendirme Formu, klinik değerlendirme formu, Modifiye-Mini-Mental Test (3MS), SBST, Stroop Testi, İz Sürme Testi, Wechsler Zekâ Testi – Sayı Dizisi Alt Ölçeği, Sözel ve Semantik Akıcılık Testleri, Saat Çizme Testi, Beyin görüntüleme; T1, T2, T2-FLAIR, DWI,	D vitamini düzeylerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini etkileyen faktörlerden biri olduğu saptanmıştır. Analiz sonuçları D vitamini düzeyinde gözlenen düşüklüğün Alzheimer ile ilişkili olarak hipokampus hacminde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, bu araştırmada, katılımcıların geçmişte D vitamini replasman tedavisi alıp almadıklarının bilinmediği, başka bir toplum temelli çalışmada, D vitamini düzeylerindeki düşüklüğün hipokampus hacminde azalmayla ilişkili olduğunun bildirildiği belirtilmiştir. B12 ve D vitamini suplemanı ya da ilaç kullanımına dair bilgi alınmamıştır ve saha ve klinik katılımcılar arasındaki

			yaş ve üzeri 101 kişi.	SWI sekansları, Tam kan sayımı, elektrolit paneli, kalsiyum, kan üre azotu, kreatinin, glukoz, vitamin B12, folik asit, vitamin D, tirotropin, İstatistiksel analizler, çoklu doğrusal regresyon	farka bakılmamıştır. Ancak, B12 ve D vitamini eksikliklerinin bilişsel yakınmalara neden olabilen olası komorbid durumlardan olabileceği bildirilmiştir.
4	Uğur, 2018	İstanbul	İstanbul Darülaceze Müdürlüğü bünyesindeki Kayışdağı Tesislerinde yaşayan,60 yaş ve üzeri, demans tanısı alan 75 kişi ile demans tanısı almayan 75 kişi olmak üzere toplam 150 kişi.	Retrospektif çalışma, Antropometrik ölçümler, biyokimyasal ölçümler, besin tüketim kaydı, İstatistiksel analizler, Shapiro-Wilks ve One-Sample Kolmogorov-Smirnov, Student's-t independent test, Student's-t paired test, Ki-kare testi.	Katılımcılardan demans tanısı alanların %76,0'ının, demans tanısı almayanların %62,7'sinin takviye kullandığı, en çok kullanılan takviye türünün her iki grupta da D vitamini olduğu (sırasıyla %87,7, %74,4) bildirilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesinde, D vitamini düzeylerinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (p>0,05). D vitamini takviyesi alan ve almayan demans hastalarının ortalama serum D vitamini düzeyleri, demans olmayanlardan daha düşük bulunmuştur.

Çamcı'nın (2018) yaptığı araştırmada bireylerin yaşları ve D vitamini düzeyleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,27$). Yaş arttıkça D vitamini azalmıştır. Fakat bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($P=0,164$; $p>0,05$). D vitamini ortalaması 13,52 ng/ml bulunmuştur ve replasman sonrası tekrar ölçüm yapıldığında ortalama 48,42 ng/ml olarak belirlenmiştir. Tedavi sonrası MMT'de global olarak bilişsel düzeyde yürütücü işlevlerde, SÇT'de konstriksiyon praksi, anlama ve planlamada, İST'de anlamlı iyileşmeler saptanmıştır ($p<0,05$). Replasman öncesi ve sonrası bilişsel testlerde her test için (65-74) ve (75-85) yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($P>0,05$). Hastaların D vitamini replasmanı MMT, saat çizme, iz sürme, Rey işitsel sözel öğrenme testlerinde replasman öncesi ve sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Gümüştekin (2019) demans hastalarının beslenme durumları ile bilişsel durumları arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği araştırmasında, katılımcıların enerji ve besin öğeleri tüketimlerini değerlendirmiştir. Buna göre demans grubundaki bireylerin D vitamini tüketimleri, kontrol grubu bireylere göre istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demans grubunda ağır bilişsel bozukluğu olanların %50'sinde, orta düzey bilişsel bozukluğu olanların %17,7'sinde ve hafif bilişsel bozukluğu olanların %5,4'ünde malnütrisyon olduğu bildirilmiştir. Hafif bilişsel bozukluğu olanların %70,3'ünde, orta düzey bilişsel bozukluk yaşayanların %35,3'ünde ve ağır bilişsel bozukluk yaşayanların %16,7'sinde normal nütrisyonel durum gözlenmiştir.

Karakaşlı (2019) tez çalışmasında, Modifiye-Mini-Mental Test (3MS), SBST, Stroop testi, iz sürme testi, enstrümental / temel günlük yaşam aktiviteleri ölçeği, öznel bellek yakınmaları anketi (ÖBYA) gibi ölçümlerin yanında, ileri nörobilişsel ölçümler ve T1, T2, T2-FLAIR, DWI, SWI sekansları beyin görüntüleme yöntemlerini kullanmıştır. Araştırmada, D vitamini düzeyinin düşük olmasının, Alzheimer ile ilişkili olarak beyinde hipokampus bölgesinin hacmindeki artış ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Karakaşlı, literatürde D vitamini düzeylerindeki düşüklüğün hipokampus hacminde azalmayla ilişkili olduğunu gösterildiğini belirtmiş, kendi araştırmasındaki sonucun ise katılımcıların geçmişte D vitamini replasman tedavisi almış olmaları sonucu ortaya çıkabileceğini ifade etmiştir. Araştırma D vitamini düzeyinin, Alzheimer hastalığı ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini etkileyen faktörlerden biri olduğunu bildirmektedir. Ancak, araştırmaya dahil edilen

katılımcıların yakın geçmişte D vitamini replasman tedavisi alıp almadıkları bilinmemektedir. B12 ve D vitamini eksikliklerinin bilişsel yakınmalara neden olabilen olası komorbid durumlardan olabileceği bildirilmiştir.

Uğur (2018), D vitamini eksikliğini %87 olarak rapor etmiştir. Katılımcılardan demans tanısı alanların %76,0'ının, demans tanısı almayanların %62,7'sinin takviye kullandığı, en çok kullanılan takviye türünün her iki grupta da D vitamini olduğu (sırasıyla %87,7, %74,4) bildirilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerin değerlendirilmesinde, D vitamini düzeylerinde gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir ($p>0,05$). D vitamini takviyesi alan ve almayan demans hastalarının ortalama serum D vitamini düzeyleri, demans olmayanlardan daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.2. D vitamininin bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer, Parkinson hastalıklarıyla ilişkisi hakkında çalışmaya dahil edilen araştırma makaleler

	Araştırmalar	Yapıldığı Şehir	Örneklem	Metod	Sonuçlar
1	Ateş Bulut ve ark., 2019	İzmir	Geriatri polikliniğine başvurmuş olan ve 6 ay arayla iki kez kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulanan hastalar arasından, geçmişe dönük kayıtlara bakılarak seçilen 560 kişi	Retrospektif takip çalışması, Oral D vitamini Kolekalsiferol 50.000 IU/6 hafta, 5000 IU/hafta (1. grup D vit. ≥ 20 ng/ml ve 2. Grup < 20 ng/ml) replasmanı ile 24 haftalık takip, Biyokimyasal ölçüm, sırasıyla 11 yıldan az ve 11 yıldan fazla eğitimi olanlar için Mini-Zihinsel Durum Sınavı (MMSE) ve Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) ölçekleri, Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS), 19 Günlük Yaşamın Temel Aktiviteleri (BADL) ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri (IADL), saat çizme testi (CD) ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği İstatistiksel analizler, Mann Whitney U testi, ANOVA, Pearson Ki-Kare, Fischer exact test, Tukey test	Araştırmada, şiddetli D vitamini eksikliği olan grupta demans oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. MMSE, MOCA, BADL, IADL, saat çizme skorları D vitamini eksikliği olan grupta daha düşüktür. D vitamini düzeyinin, başlangıç BADL skoru üzerinde anlamlı bir pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir. Spesifik olarak, D vitaminindeki bir birim artışın, yüksek BADL puanına sahip olma olasılığında %4'lük bir artış sağladığı belirtilmiştir. D vitamini düzeyleri normal olan hastaların, eksik gruba göre daha yüksek IADL skorlarına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamini seviyeleri altıncı ayda başlangıçtaki ciddi eksiklikten yeterli seviyelere yükselmiş olmasına rağmen, D vitamini replasmanının demansı olan veya olmayan hastaların bilişsel işlevleri veya GYA'ları üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.
2	Baydemir ve ark., 2020	Kayseri	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Polikliniğine başvuran ve Kayseri Huzurevi-Sosyal Hizmetler Bakımevinde yaşayan, 65 yaş ve üzeri demans	Kesitsel araştırma, Genel fizik muayene ve nörolojik muayene, BKİ ölçümleri, beslenme alışkanlıkları, haftalık ortalama güneş maruziyet süreleri, mini mental durum testleri (MMSE), klinik demans derecelendirme skorları (KDS), global	Katılımcıların D vitamini ortalama değerleri, belirtilen yetmezlik sınırının üstünde bulunmuştur. Ancak, D vitamini değerleri Alzheimer demanslı ve vasküler demanslı hasta gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p = 0,01$). Ancak, Alzheimer demans ve vasküler demans hastaları arasında D vitamini düzeyleri yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ek olarak Alzheimer demansı ve vasküler demansı

			hastalarından Alzheimer demansı olan 60 kişi, vasküler demansı olan 52 kişi ve kontrol grubu için 61 kişi olmak üzere toplam 173 kişi.	bozulma ölçeğine (GBÖ), beyin görüntüleme (MRI veya CT), İstatistiksel analizler, Ki-Kare testi, Kolmogorov-Smirnov testi, one way Anova, Scheffer testi, Kruskal-Wallis varyans analizi, Mann-Whitney-U testi, Pearson ve Spearman korelasyon	olan hastaların, kontrol grubundakilerden daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Verilerin, hasta grubunun güneşe maruziyet sürelerinin yeterli seviyelerde olduğu durumda elde edildiği bildirilmektedir. Düşük serum 25 (OH) D seviyesinin demans için risk faktörü oluşturacak durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür.
3	Cüre ve ark., 2015	Rize	İç hastalıkları polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri, günlük fiziksel aktivitelerini gerçekleştirebilen, klinik demans değerlendirme ölçeği (CDR) puanı 0 olan 185 kişi.	Kesitsel çalışma, Biyokimyasal ölçüm, saat çizme testi (SÇT), Antropometrik ölçümler, BKİ, güneş ışığına maruz kalma ve yürüme sürelerine ilişkin anket, İstatistiksel analizler, çok değişkenli lojistik regresyon, Mann Whitney U testi, Ki-Kare testi.	Eğitim düzeyi düşük olanlarda, SÇT skorlarının bilişsel fonksiyonu göstermede güvenilir olmadığı; D vitamini düzeylerinin, güneş maruziyeti, yürüme süresi, düşme sayısı ve KKH sıklığını göstermede SÇT (0, 1-9, 10) skorundan daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Araştırmada, cinsiyete göre D vitamini düzeyinde farklılık olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca, düşük D vitamini düzeylerinin ve SÇT skorlarının düşme insidansını göstermede etkili olduğu bulunmuştur.
4	Ocak ve Şahin, 2021	Çanakkale	Nöroloji polikliniğine başvuran, 55 yaş ve üzeri, 156 Alzheimer hastası ile bilişsel bozukluğu olmayan kontrol grubuna dahil edilen 442 kişi olmak üzere toplam 598 kişi.	Kesitsel, vaka kontrol çalışması, Biyokimyasal ölçüm, İstatistiksel analizler, Ki-Kare testi, Student t test, Pearson korelasyon analizi, Kruskal-Wallis testi.	Alzheimer hastaları ile kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Alzheimer hastalarında D vitamini eksikliği, kontrollere göre daha fazla görülmüştür. 85 yaş üzeri grupta, diğer gruplara göre D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. D vitamini düşüklüğü Alzheimer hastalığı gelişiminde etkili olabilir, ancak; hastalık ortaya çıktıktan sonra D vitamini, benzer yaş ve cinsiyete göre diğer hastalıklardan farklılık göstermemektedir.
5	Yeşil ve ark., 2015	Ankara	Geriatri polikliniğine başvuran, 65 yaş ve	Kesitsel çalışma,	Serum 25 (OH) D düzeyleri ile bilişsel işlevler arasında bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Ortalama D

			üzeri 158 Alzheimer hastası, 228 hafif bilişsel bozukluğu olan hasta ve 603 kontrol grubu hasta olmak üzere, toplam 989 kişi.	Biyokimyasal ölçüm, kapsamlı geriatrik değerlendirme, Mini Beslenme Değerlendirme Formu, BKİ, fiziki muayene, Mini Mental Durum Testi, günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental yaşam aktiviteleri, İstatistiksel analizler, Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilks, Pearson Ki-Kare testi, one way Anova, Kruskall-Wallis, lojistik regresyon.	vitamini seviyeleri, Alzheimer hastaları, hafif bilişsel bozukluğu olanlar ve kontrollerde önemli ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). D vitamini düzeylerinin, hafif bilişsel bozukluk grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,002$) belirlenmiştir. Ayrıca, Alzheimer hastalarında da D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0,003$) bildirilmiştir.
6	Yüksel ve Gürsoy, 2021	İstanbul	Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilen 40 kişi, Parkinson demansitanısı konan 15 kişi ve aynı yaş aralıklarında olan, kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 85 kişi.	Retrospektif çalışma, Biyokimyasal ölçüm, Standardize Mini Mental Testi (SMMT)	Parkinson hastaları ve Parkinson demansı olan hastalarda D vitamini düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,005$). Ayrıca, Parkinson hastalığı grubunda demanslı grup, demanslı olmayan gruba göre daha düşük D vitamini seviyelerine sahiptir. D vitamini düzeylerinin hasta gruplarında, bilişsel performans ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Serum D vitamini düzeyleri ile motor performans arasında bir ilişki bulunmamıştır. SMMSE skorları ile serum D vitamini düzeyleri arasında Parkinson hastalığı demans grubunda anlamlı bir farklılık ($p:0,020$) ve aynı yönde %59,4'lük bir ilişki bulunmuştur.

Ateş Bulut ve arkadaşları (2019), 560 kişi üzerinde (yaş ort. 74,9±8,17), 24 haftalık D vitamini takviye uygulamasını takip etmişlerdir. Kadınlarda şiddetli D vitamini eksikliği görülmüştür (P=0.01). Ayrıca, şiddetli D vitamini eksikliği olan grupta demans oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. MMSE, MOCA, BADL, IADL, saat çizme skorları D vitamin eksikliği olan grupta daha düşüktür. Oral D vitamini Kolekalsiferol 50.000 IU/6 hafta, 5000 IU/hafta (1.grup D vit. ≥ 20 ng/ml ve 2. Grup < 20 ng/ml) takviyesi uygulanmıştır. D vitamini düzeyinin, başlangıç BADL skoru üzerinde anlamlı bir pozitif etkisi olduğu bildirilmiştir. Spesifik olarak, D vitaminindeki bir birim artışın, yüksek BADL puanına sahip olma olasılığında %4'lük bir artış sağladığı belirtilmiştir. Ek olarak, D vitamini düzeyleri normal olan hastaların, eksik gruba göre daha yüksek IADL skorlarına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır. D vitamini eksikliği olan demansı olmayan hastaların izlemlerinde altıncı ayın sonunda, yeterli D vitamini düzeyine ulaşmış olsalar bile tüm performanslarının altıncı ayın sonuna göre daha düşük olduğu belirtilmiştir. D vitamini seviyeleri altıncı ayda başlangıçtaki ciddi eksikliğinden yeterli seviyelere yükselmiş olmasına rağmen, D vitamini replasmanının demansı olan veya olmayan hastaların bilişsel işlevleri veya GYA'ları üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Ateş Bulut ve ark., 2019).

Baydemir ve arkadaşları (2020), araştırmaya katılanların D vitamini ortalama değerlerinin, belirtilen yetmezlik sınırının üstünde olduğunu belirlemiştir. Ancak, D vitamini değerleri Alzheimer demanslı ve vasküler demanslı hasta gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,01). Alzheimer demansı ve vasküler demansı olan hastaların, kontrol grubundakilerden daha yaşlı olduğu belirtilmiştir. Verilerin, hasta grubunun güneşe maruziyet sürelerinin yeterli seviyelerde olduğu durumda elde edildiği bildirilmektedir. Düşük serum 25 (OH) D seviyesinin demans için risk faktörü oluşturacak durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür.

Cüre ve arkadaşları (2015), klinik demans değerlendirme ölçeği puanı 0 olan, yani sağlıklı bir hasta grubunda, D vitamini ile bilişsel bir ölçüm yöntemi olan saat çizme testini (SÇT) değerlendirmişlerdir. Eğitim düzeyi düşük olanlarda, SÇT skorlarının bilişsel fonksiyonu göstermede güvenilir olmadığı; D vitamini düzeylerinin, güneş maruziyeti, yürüme süresi, düşme sayısı ve koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığını göstermede SÇT (0, 1-9, 10) skorundan daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Araştırmada,

cinsiyete göre D vitamini düzeyinde farklılık olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca, düşük D vitamini düzeylerinin ve SÇT skorlarının düşme insidansını göstermede etkili olduğu bulunmuştur.

Ocak ve Şahin'in (2021) yaptığı çalışmada 2018-2020 yılları arasında 156 Alzheimer hastası ve 442 kontrol grubu serum D vitamini düzeyi incelenmiştir. D vitamini ortalama düzeyleri Alzheimer grubunda $21,5 \pm 12,4$ ng/ml ve kontrol grubunda $20,1 \pm 13,1$ ng/ml olarak bulunmuştur. D vitamini düzeyi yaş grupları karşılaştırıldığında diğer yaş gruplarına göre 85 yaş ve üzeri grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Alzheimer hastaları ile kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunamamıştır. Alzheimer hastalarında D vitamini eksikliği, kontrollere göre daha fazla görülmüştür. D vitamini düşüklüğü Alzheimer gelişiminde etkili olabilir ancak, hastalık ortaya çıktıktan sonra D vitamini düzeyleri, benzer yaş ve cinsiyette diğer hastalıklardan farklılık göstermemektedir (Özgül ve Şahin, 2021).

Yeşil ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada Alzheimer hastası (158), kontrol (603) ve hafif bilişsel bozukluğu olan (228) bireylerin plazma 25 hidroksi D düzeyleri ($20,29 \pm 9,34$ ng/ml, $20,68 \pm 11,07$ ng/ml, $23,74 \pm 12,35$ ng/ml) belirlenmiştir. Yaş arttıkça D vitamini azalmaktadır ($p:0,164$; $p>0,05$); yaş ve D vitamini arasında negatif bir ilişki ($r: -0,27$) bulunmuştur. Ortalama D vitamini seviyeleri, Alzheimer hastaları, hafif bilişsel bozukluğu olanlar ve kontrollerde önemli ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arası karşılaştırma ve kapsamlı geriatrik ölçümler yapılmıştır. Posthoc analizinde plazma 25 hidroksi D, HBB'de kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,002$) ve Alzheimer grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Bu çalışmada plazma 25 hidroksi D vitamini ile bilişsel fonksiyon arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Yüksel ve Gürsoy (2021), restrospektif çalışmalarında, idiyopatik Parkinson hastaları ve Parkinson demans hastalarında D vitamini düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmiştir ($p<0,005$). D vitamini düzeyleri, Parkinson hastası bireylerde $16,5 \pm 6,4$ ng/ml, Parkinson demanslılarda $13,3 \pm 5,5$ ng/ml ve kontrol grubunda $21,4 \pm 15,9$ ng/ml bulunmuştur. Ayrıca, Parkinson hastalığı grubunda demanslı grup, demanslı olmayan gruba göre daha düşük D vitamini seviyelerine sahiptir. SMME skorları ile serum D vitamini düzeyleri arasında

Parkinson hastalığı demans grubunda anlamlı bir farklılık ($p:0,020$) ve aynı yönde %59,4'lük bir ilişki bulunmuştur. D vitamini düzeylerinin hasta gruplarında, bilişsel performans ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Serum D vitamini düzeyleri ile motor performans arasında bir ilişki bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Literatürde, Türkiye popülasyonunda yapılmış olan, Türkçe veya İngilizce dillerinde yayınlanmış, D vitamini eksikliği/yetersizliği ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları arasında ilişki olup olmadığını inceleyen araştırmalar sistematik olarak taranmış ve seçilen araştırmalar derlenmiştir. Bu çalışmada, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan araştırmalar 2015 ve 2021 yılları arasında yapılmış olup, oldukça yakın tarihlidir. Seçilen 10 araştırma, içerikleri yönünden sentezlenmiştir.

Literatürde, D vitamininin eksiklik ya da yetersizlik olarak tanımlanan düzeylerde olduğu durumlarda, bilişsel durumun kötüleştiğine dair kanıtlar bulunmuştur (Wilkins ve ark., 2006; Dursun ve ark., 2019). Yeşil ve arkadaşları (2015), hafif bilişsel bozukluk (HBB), Alzheimer ve kontrol gruplarını D vitamini düzeyleri yönünden karşılaştırmıştır. Buna göre, ortalama D vitamini düzeyleri, HBB olanlar ve kontrollerde önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Plazma 25 hidroksi D, HBB’de kontrol grubuna göre daha düşüktür. Bu çalışmada plazma 25 hidroksi D vitamini ile bilişsel fonksiyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Yeşil ve ark., 2015). Ateş Bulut ve arkadaşları (2019), D vitamini eksikliği olan grupta bilişsel işlev testlerinden elde edilen skorların daha düşük olduğu da belirtilmektedir. Cüre ve arkadaşları (2015) ise bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir test olan saat çizme testi (SÇT) ile D vitamini düzeylerini ele almıştır. Araştırmacılar, literatürde D vitamini düzeyi ile SMMT arasında pozitif bir ilişkinin olduğu ve D vitamininin yaşlılarda bilişsel işlevler için öngörücü olduğunun bildirilmesinden hareket etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, eğitim düzeyi düşük olanlarda, SÇT skorlarının bilişsel fonksiyonu göstermede güvenilir olmadığını belirlemişlerdir. D vitamini düzeylerinin, güneş maruziyeti, yürüme süresi, düşme sayısı ve KKH sıklığını göstermede SÇT skorundan daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Cüre ve ark., 2015).

Çamcı ve arkadaşları (2018), bilişsel işlevler ile D vitamini arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere, araştırmaya katılanlara D vitamini replasman tedavisi uygulamışlar, tedavi öncesi ve sonrasında bilişsel testler uygulamışlardır. Bu araştırmada, 65-74 (genç yaşlı) grubunda ve 75-85 (orta yaşlı) grubunda tedavi öncesi ve sonrası bilişsel testlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler belirlenmiştir. Ancak, iki farklı yaş grubunda değişiklik izlenen bilişsel testler birbirinden farklıdır. Araştırma kapsamında

tedavi öncesi ve sonrası kullanılan SÇT testi, eğitim grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir. SÇT, okuryazar olmayanlarla-okuryazar olanlar, okuryazar olmayanlarla-ilköğretim mezunları, okuryazar olmayanlarla-lise ve üstü mezunları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık göstermiştir, diğer eğitim grupları arasındaki farklar önemsiz bulunmuştur. Bu sonuç, eğitim düzeyi ile SÇT ilişkisi yönünden Cüre ve arkadaşlarının (2015) çalışması ile benzerlik göstermektedir, eğitim düzeyi, SÇT testinin sonuçlarını etkilemektedir (Çamcı ve ark., 2018; Cüre ve ark., 2015). Bilişsel işlevleri değerlendirmede kullanılan testlerden elde edilen sonuçlar, yaş ve eğitim durumu yönünden dikkatli değerlendirilmelidir.

Ateş Bulut ve arkadaşları (2019), D vitamini replasmanı öncesi ve sonrasında değerlendirmeler yaptıkları 24 haftalık takip çalışmalarında, D vitamini düzeyinin, bilişsel testlerden BADL için başlangıç skoru üzerinde anlamlı bir pozitif etkisi olduğunu bildirmişlerdir. D vitamini düzeyindeki bir birim artışın, yüksek BADL puanına sahip olma olasılığında %4'lük bir artış sağladığı belirtilmiştir. D vitamini düzeyleri normal olan hastaların, eksik gruba göre daha yüksek IADL skorlarına sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ateş Bulut ve ark., 2019). Bu çalışmada, D vitaminin spesifik bilişsel işlevleri üzerindeki doğrudan etkisi görülmektedir. Ancak, D vitamini yetersizliği olan hastalarda replasman tedavisi ile D vitamini yeterli düzeye çıksa dahi, bilişsel performans başlangıçta D vitamini düzeyleri yeterli olan hastaların bilişsel performanslarına ulaşamadığı bildirilmektedir (Ateş Bulut ve ark., 2019). D vitamini yetersizliği gösteren hastalarda, bilişsel bozukluğa yönelik müdahalelerde, D vitamini replasman tedavisinin tek başına yeterli olmadığı düşünülebilir.

Çamcı ve arkadaşları (2018), literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak araştırmalarında genç yaşlılarda (65-74), orta yaşlılara (74-85) göre daha fazla bilişsel testte istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu farklılığın, araştırmada 65-74 yaş grubunda 22 kişi, 75-85 yaş grubunda ise 6 kişi bulunmasından kaynaklanabileceğini, konu hakkında daha net sonuçlar için daha çok katılımcı ile çalışılmasının uygun olabileceğini bildirmişlerdir. Bilişsel düzey ile D vitamini arasında ilişki tespit edilen çalışmaların çoğunluğu kesitsel tipte araştırmalardır. Ancak bu ilişkinin nedensellik boyutunu açıklamak için kesitsel çalışmalar yeterli değildir (Çamcı, 2018). Bir kohort çalışmasında yaşları ortalama 76,3 olan bireylerde, yaş, ırk, etnik köken, klinik durum, eğitim, bireysel sağlık

durumu beyanları, sigara, alkol tüketimi, BKİ, fiziksel fonksiyonlar gibi çoklu değişkenler de dikkate alınarak, bilişsel düşüş insidansı ile D vitamini eksikliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (Slinin ve ark., 2010). Çalışmamızda incelenen araştırmalardan elde edilen sonuçlar, D vitamini eksikliği/ yetersizliği ile bilişsel bozukluk arasındaki ilişki yönünden, literatürdeki araştırmalara benzerlik göstermektedir.

Demans ileri yaştaki bireyler arasında oldukça yaygındır. Tüm dünyada 35 milyon demans hastasının yaklaşık %75'inin Alzheimer hastası olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de 250-300 bin Alzheimer hastası rapor edilmiştir ve bu sayı ileri yıllarda ikiye katlanarak önemli bir sağlık sorunu oluşturabilir. Uğur (2018), demans tanısı alan ve almayan bireyleri serum D vitamini düzeyleri yönünden karşılaştırmış ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir. Bunun yanında, D vitamini takviyesi alanlar da dahil olmak üzere demans hastalarının ortalama serum D vitamini düzeylerinin, demans bireylerden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Çalışma, Darülaceze'de huzurevinde kalan yaşlı bireyler ile gerçekleştirilmiştir. Demans hastası olan ve olmayan bireylerin besinle D vitamini tüketim oranlarının da anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Literatürde, kurumda kalan yaşlılarda beslenme sorunları ve D vitamini yetersizliği yaygın olarak görülmektedir (Uğur, 2018; Yılmaz ve Toprak, 2021). Yine kurumda kalan yaşlılarda, demans görülme oranının da yüksek olduğu bildirilmektedir (Gümüştekin, 2019).

Gümüştekin, Alzheimer tipi demans hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırdığı çalışmasında, demansı olan hastaların, besinle D vitamini alımlarının, kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir. Demans grubunda malnütrisyon riski %35,1 iken, kontrol grubunda %3,9'dur. Araştırmada, D vitamini düzeyi demans ile ilişkili görünmektedir (Gümüştekin, 2019). Ateş Bulut ve arkadaşları (2019), D vitamini yetersizliği olan grupta demans oranının daha yüksek olduğunu ve ayrıca bilişsel test skorlarının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada, D vitamini eksikliğinin, yaşlı yetişkinlerde demans ve bilişsel bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ateş Bulut ve ark., 2019). Yetersiz beslenme yaşlı bireyler ve 2 demans hastası üzerinde yapılan çalışmalarda azalmış fonksiyonel ve bilişsel yetenekle ilişkilendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen araştırmalar ve literatürdeki diğer yayınlar incelendiğinde, yetersiz beslenme nedeniyle ortaya çıkabilen D vitamini yetersizliğinin demans ve bilişsel bozukluk ile ilişkili olduğu söylenebilmektedir.

Baydemir ve arkadaşları (2020), Alzheimer demansı olan hastaları ve vasküler demansı olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Araştırmada, her iki hastalık grubunda da D vitamini düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak grupların D vitamini düzeylerinin, yetersizlik sınırının üzerinde olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, Alzheimer demansı olan hastalar ile vasküler demansı olan hastalar arasında D vitamini düzeyleri yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırma, D vitamini düzeylerinin düşük olmasının demans için risk faktörü oluşturacak durumlarla ilişkili olduğu sonucunu ortaya koymuştur (Baydemir ve ark., 2020). Literatürdeki araştırmalar da D vitamini eksikliği ile demansın ortaya çıkmasının ilişkili olduğunu göstermektedir (Afzal ve ark., 2014).

Literatürde, kesitsel çalışmalar D vitamini eksikliği insidansının Alzheimer hastalarında arttığını göstermektedir (Banerjee ve ark., 2015; Annweiler ve Beauchet, 2011; Balion ve ark., 2012). Ocak ve Şahin (2021), Alzheimer hastalarında, kontrol grubundaki bireylere göre D vitamini eksikliğinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, D vitamini düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yeşil ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında ise ortalama D vitamini seviyeleri, Alzheimer hastaları, hafif bilişsel bozukluğu olanlar ve kontrollerde önemli ölçüde farklı bulunmuştur. D vitamini düzeylerinin her iki hasta grubunda da kontrole göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Yeşil ve ark., 2015). D vitamini eksikliği ileri yaştaki bireylerde artmaktadır; yaşlanma ile D hipovitaminozisi ve Alzheimer ile bilişsel bozulma arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, Alzheimer hastalığındaki patolojik bulgular ve bilişsel bozukluk üzerinde D vitamininin pozitif etkisini göstermiştir (Annweiler ve Beauchet, 2011, Buell ve ark., 2009; Ocak ve Şahin, 2021).

Karakaşlı (2019), sık kullanılan bilişsel testlerin yanında ileri ölçme ve nörogörüntüleme tekniklerini kullandığı araştırmasında, D vitamini düzeyindeki düşüklüğü, Alzheimer ile bağlantılı olarak hipokampus hacminde artış ile ilişkilendirmiştir; bu bulgu, literatürdeki başka bir çalışma ile tutarsız bulunmuştur. Bu araştırmada, katılımcıların önceden D vitamini replasman tedavisi alıp almadıkları bilinmemektedir. Araştırmacı, hipokampüsteki hacim artışının, katılımcıların geçmişte D vitamini replasman tedavisi almış olmalarından kaynaklanabileceğini bildirmektedir. Ancak araştırma, D vitamini düzeylerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkili yapısal nörogörüntüleme biyobelirteçlerini etkileyen faktörlerden biri olduğunu

ortaya koymuştur. Ayrıca, D vitamini ve B12 eksikliklerinin bilişsel bozukluklardan sorumlu komorbid bir durum olabileceğini ileri sürmüştür (Karakaşlı, 2019). Biyolojik yaşlanma sürecinde, yaşa bağlı değişikliklerin ortaya çıkmasında ya da yaşa bağlı ve yaşla artan hastalıkların patogeneğinde tek bir mekanizma ya da bileşen değil, birden çok etkenin birlikte ortaya çıkması durumu görölmektedir. D vitamini pek çok biyolojik yolakta görevli olduğundan, eksikliği ya da yetersizliği başlı başına bir sorun olmakla birlikte, hastalıklar üzerindeki etkisinin, başka etkenlerin de dahil olmasıyla ortaya çıkabileceği öngörölebilir.

Parkinson hastalığı, D vitamini eksikliği/yetersizliği ile ilişkilendirilen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Literatürde, Parkinson hastalarında D vitamini düzeyinin düşük olduğu görölmektedir. D vitamini düzeylerinin düşük olmasının Parkinson patogenezi ve gelişiminde önemli olduğu bildirilmektedir. 1992-2007 yılları arasında yapılmış bir araştırmada, D vitamini yetersizliğinin Parkinson hastalarında %55, Alzheimer hastalarında %41 oranında olduğu ve kontrol grubuna göre (%36) yüksek oranlarda izlendiği belirlenmiştir (Erdem ve Ayaz, 2018; Yılmaz ve Yılmaz, 2013). Bu çalışma kapsamında incelenen Yüksel ve Gürsoy'un (2021) araştırmalarında, idiopatik Parkinson hastalarında ve Parkinson demans hastalarında D vitamini düzeylerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu bildirmiştir. Parkinson hastaları grubunda demansı olan bireylerin oluşturduğu grubun, demansı olmayan gruba göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmada, bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan SMMT skorları ile D vitamini düzeyleri arasında, Parkinson hastalığı demans grubunda anlamlı farklılık ve aynı yönde ilişki belirlenmiştir. Parkinson hastalığında, D vitamini düzeyleri ile bilişsel performans arasında pozitif korelasyon görölmektedir. Serum D vitamini düzeyleri ile motor performans arasında bir ilişki bulunmamıştır (Yüksel ve Gürsoy, 2021). Literatürde, Parkinson hastalarında D vitamini yetersizliğine, sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranlarda karşılaşıldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Van den Bos ve ark., 2013; Miyake ve ark., 2011). Ayrıca, serum D vitamini düzeyinde azalmanın, Parkinson hastalığı riskini arttırdığı; yüksek D vitamini düzeylerine sahip bireylerde ise Parkinson hastalığı riskinin azaldığı bildirilmektedir (Lv ve ark., 2014). Buna karşın, Parkinson hastalığı ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki bulunmamış araştırmalar da bulunmaktadır. Parkinson hastalığındaki motor semptomlardan biri bilişsel bozukluktur (Evlice ve

ark. 2021). Yüksel ve Gürsoy'un (2021) araştırmasında, Parkinson hastalığında bilişsel bozukluk ile D vitamini ilişkisi görülmektedir.

Bu sistematik derleme çalışmasına dahil edilen araştırmalarda, D vitamini düzeylerindeki düşüşün, bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Seçilen yayınlar, 55 yaş ve üzerindeki popülasyonda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma kapsamına dahil edilmeyen pek çok çalışmada da ileri yaştaki bireylerde D vitamini düzeyi ile bilişsel işlevler arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Genç ve orta yaşlardaki popülasyonlarda yapılan çoğu çalışmada ise D vitamini ile bilişsel işlevler arasında ilişki bulunmamıştır (Çamcı, 2018). 18-65 yaş aralığındaki kadın yetişkinlerle yapılan kesitsel bir araştırmada, D vitamini eksikliği ile bilişsel işlevler arasında bir ilişki bulunmamıştır (Ösken ve ark., 2016). Bir başka kesitsel araştırma 18-50 yaş aralığındaki yetişkin kadınlarla gerçekleştirilmiştir. Katılımlardan D vitamini düzeyi düşük olan kadınların bilişsel işlev tarama testlerinde %43-50 oranında bozukluk bulunmasına karşın, D vitamini düzeyleri ile bilişsel test skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Gençay Can ve ark., 2017). Literatürdeki araştırmalar ve derleme kapsamında seçilen araştırmalar değerlendirildiğinde, D vitamini eksikliği/yetersizliği ile bilişsel bozukluk ilişkisi, genç yaşlılık dönemini itibariyle ortaya çıktığı öngörülmektedir (Çamcı, 2018; Ösken ve ark., 2016; Gençay Can ve ark., 2017).

D vitamini eksikliği/yetersizliği ile bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarını konu alan araştırmalarda, özellikle yaşlılık dönemi itibariyle anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Hastalıkların ilerlemesinde egzogenik ve endojenik faktörler etkili olabilir. Çevresel faktörler onlarca yıl öncesinden D vitamini işleyiş mekanizmalarını bozarak nörodejeneratif hastalıkları tetiklemektedir. D vitamini eksikliği, demans, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların uzun dönemde belirti vermeden ilerlemesinden sorumlu olabilir. Son yıllarda yapılan D vitamini çalışmaları; UVB radyasyon, immün sistem ve diyet alışkanlıkları ve gen etkileşimi gibi çok farklı alanlarda ilerlemektedir. Bu çalışmalarda, D vitamini eksikliğin veya metabolizmada yetersiz kullanımının, beyin mikro çevresini etkilediği, amiloid birikimini tetiklediği gösterilmektedir. Bilişsel işlevlerin demans, Alzheimer ve Parkinson hastalarında D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşlanmayla birlikte VDR sayısında azalma ve D vitamini eksikliği,

kas dokusunda atrofi, bilişsel fonksiyon kaybına yol açmaktadır (Al-Amin ve ark., 2019; Annweiler, 2016; Balion ve ark., 2012; Doğan, 2021). Yaşlanma ile nöron kırılabilirliği artmaktadır ve nörodejenerasyon artmaktadır (Butler ve ark., 2019; Gezen Ak ve ark., 2012).



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

D vitamini eksikliği global bir halk sorunudur. Türkiyede çocukluk çağından itibaren bireylerde D vitamini yetersizliği hayatın farklı dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. D vitamini düzeylerindeki düşüşün, eksiklik ve yetersizlik olarak tanımlanan seviyelere ulaşması halinde, çok sayıda biyolojik yolak olumsuz etkinebilir. D vitamini düzeylerinin yaşın ilerlemesiyle düştüğü bildirilmektedir. Yaşlanmaya bağlı düşük performans yönetici fonksiyon ve psikomotor hızdaki azalma serum D vitamini düzeyinin düşmesinden kaynaklanabilir. Demans, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel bozuklukla karşılaşılmaktadır. Bilişsel bozukluk herhangi bir hastalık tanısı olmadan da ilerleyen yaşlarda kendini gösterebilen bir durumdur. Çalışmamız dahilinde incelenen araştırmalarda, ileri yaşlarda, bilişsel bozukluk, demans, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarına sahip kişilerde D vitamini düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Ek olarak, yaşla birlikte düşerek yetersizlik seviyesine gelen D vitamini düzeyi, replasman tedavisi ile düzelse dahi bilişsel işlevler, D vitamini düzeyi normal seviyelerde olanlarla aynı dereceye ulaşamamaktadır. Bu noktada, D vitamini düzeylerinin kontrolü, yaşlılığa geçiş döneminde düşüş izlenmesi halinde, yetersizlik durumuna gelmeden tedavi edilmesi nörodejenerasyondan korunmada bir önlem olabilir. Literatürdeki araştırma sonuçlarına göre bilişsel fonksiyonun sürekliliğini koruyabilmek için özellikle risk altında olanlara telafi edici müdahaleler önerilebilir.

D vitaminini etkileyen ırk, cilt rengi, BKI, emilim, yağ metabolizması, aktivite, güneşlenme durumu, giysi, ilaç, alkol, sigara gibi pek çok bağımlı ve bağımsız faktör vardır. Bu faktörler dikkate alınarak farklı mevsimlerde yapılacak araştırmalar, D vitamini düzeyleri ve bilişsel durumla ilişkisi yönünden faydalı bilgiler sağlayabilir. Bunun yanında D vitamini ölçüm yöntemlerindeki farklılıkların ve katılımcıların D vitamini takviyesi alıp almadıklarının belirlenmesinin dikkate alınması önemlidir.

İleri yaşlardaki bireyler arasında D vitamin eksikliği oldukça yüksek prevalanstadır. Fitokimyasal ve antioksidan içeriği yüksek modifiye edilmiş Akdeniz diyeti, GAPS, ketojenik diyet gibi kişinin özelliklerine has diyetler önerilmektedir. Bu tür diyetler diyabet, Alzheimer ve Parkinson hastalıklarından korunmada yardımcı olabilmektedir. Stres hareketsizlik, obezite olumsuz çevresel faktörler arasındadır.

Huzurevleri, bakımevleri gibi kurumlarda kalan yaşlılarda, D vitamini yetersizliği oldukça yaygındır. Benzer şekilde kurumda kalan yaşlılarda nörodejeneratif hastalıkların görülme oranı yüksektir. Kurumda kalan yaşlılarda malnütrisyonun önlenmesi, D vitamini eksikliği ya da yetersizliğinin tespit edilmesi halinde uygun tedavinin uygulanması, yaşlıların D vitamini sentezi yönünden önemli olan güneş ışınlarından optimum yararlanmalarının sağlanması önem arz etmektedir.

Bilişsel uğraşlar; sosyal ilişkiler, arkadaş ortamı (kâğıt oyunu, bilmece-bulmaca, tavlâ, santranç), üretime aktif olarak katılım, düzenli ve kaliteli uyku ve düzenli egzersiz bilişsel yapının korunmasına yardım etmektedir. Yaşam boyu öğrenme felsefesinin benimsenmesi, sağlıklı besinlerin ve sağlıklı bir beslenme programının tercih edilmesi, güneş ışınlarından optimum düzeyde yararlanma, çevrenin yaşa ve yaşın gerekliliklerine göre düzenlenmesi hastalıklardan korunmak, ileri yaşlarda bağımsızlığı sürdürebilmek ve yaşam kalitesini korumak yönünden önemlidir (Tufan ve Durak, 2017; Sağlık Bakanlığı, Beslenme ve Sağlık Araştırması, 2010).

KAYNAKLAR

Acarkan T. D vitamini. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi. 2015; 9(3): 5-8.

Açık M, Yabancı Ayhan N. D vitamini ve Alzheimer hastalığı. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 4(2): 980-991.

Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*. 2014; 10(3): 296-302.

Akay A. Çanakkale şehir merkezinde geriatrik yaş grubunda kapsamlı sağlık değerlendirmesi. Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2019, Çanakkale.

Akdeniz M, Yaman A, Howe J, Kavukçu E, Yaman H. Birincil Bakımda Bilişsel Sorunların Yönetimi. *GeroFam*. 2010; 1(2): 13-49.

Aksoy M. Beslenme Biyokimyası, Hatipoğlu Basın ve Yayın San. 2014, Ankara.

Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, Zalesky A, Burne THJ. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40(2): 394-406.

Alzheimer's Disease International. Policy Brief Risk Factors For Dementia. 2012.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing
American Psychiatric Association (APA). (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Text revision. 2000, Washington, DC.

Annweiler C, Beauchet O. Vitamin D-mentia randomized clinical trial should between next step, *Neuroepidemiology*. 2011; 37(3-4): 249-258.

Annweiler C, Dursun E, Feron F, Gezen Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O. Vitamin D and cognition

in older adults: updated international recommendations *Journal of Internal Medicine*. 2015; 277: 45-57.

Annweiler C, Fantino B, Le Gall D, Schott AM, Berrut G, Beauchet O. Severe vitamin D deficiency is associated with advanced stage dementia in geriatric inpatients. *J. Am Geriatr Soc*. 2011; 59: 169–171.

Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology*. 2010; 74: 27–32.

Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention. *Ann N. Y. Acad Sci*. 2016; 1367(1): 57-63.

Aslan D, Ertem M. Yaşlı Sağlığı: Sorunlar ve çözümler. 2012. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. Palme Yayıncılık. Ankara

Ateş Bulut EA, Soysal P, Yavuz İ, Kocyigit SE, Işık AT. Effect of vitamin D on cognitive functions in older adults: 24-week follow-up study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2019;14 (2): 112-117.

Aydın A.C. Alzheimer Hastalığı ve Demans. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*. 2020; 9(2): 125-135.

Balcı C, Toktaş N. D vitamin sentezi, metabolizması ve sağlık üzerine etkileri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021; 6(1): 33-47.

Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D cognition and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2012; 79 (13): 1397-1405.

Banerjee A, Kumar Khemka V, Anirban Ganguly A, Debashree Roy D, Gauguly U, Chakrabarti S. Vitamin D and Alzheimer's disease: Neurocognition to therapeutics. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2015:192747.

Barragán Martínez D, García Soldevilla MA, Parra Santiago A, Tejeiro Martínez J. Alzheimer's Disease. *Med*. 2019; (12): 4338–4346.

Batu Z, Irkın R. Nörolojik hastalıklar ve D vitamin. Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Ufuklar, Gece kitaplığı/ Gece publishing, Birinci baskı, 2019 Ankara, 477.

Baydemir R, Gültekin M, Köseoğlu E, Köseoğlu R, Saraymen R. Alzheimer ve Vasküler Demanslı hastalarda lipid Profili ile Yağda eriyen vitaminlerin değerlendirilmesi. Bozok Tıp Derg. 2020; 10(4): 102-110.

Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. Neurological Research. 2019; 41(9): 827-835.

Bozkurt S, Alkan BM, Yildiz F, Gümüş S, Sezer N, Arıçoğlu Ö, Akkuş S. Age, sex, and seasonal variations in the serum vitamin D3 levels in a local Turkish population. Archives of Rheumatology. 2014; 29(1): 14-19.

Börekçi Öncül N. D vitamini eksikliği ile ilgili güncel bilgiler. The Journal of Turkish Family Physician. 2019; 10(1): 35-42.

Brenner M., Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. Photochemistry and Photobiology. 2007; 84(3): 539-549.

Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. Neurology. 2010; 74: 18–26.

Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009; 64(8) :888-895.

Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, Vance JM, Wang L. Vitamin D reseptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. Ann Hum Genet. 2011; 75: 201-210.

Canevelli M., Grande G., Lacorte E., Quarchioni E., Cesari M., Mariani C., Bruno G., Vanacore N. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17(10): 943-948.

Centre for Reviews and Dissemination. Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. University of York, 2008 Published by CRD, University of York: York Publishing Services Ltd.

Cüre E, Türkyılmaz AK, Cüre MC, Kırbaş S, Kırbaş A, Yüce S, Tüfekçi A. Düşük eğitim düzeyli yaşlılarda D vitamini ve saat çizme testinin değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2015; 40(1): 6-17.

Çakmak HS, Yüksek YN, Tütüncü T, Küçük EÖ, Turhan T, Berker D, Kahveci R. D vitamini testinin akılcı kullanım. Turkish Journal of Clinics and Laboratory. 2019; 10: 168-178.

Çamcı AŞ. 65 yaş D vitamini eksikliği ve yetersizliği kognitif fonksiyon, üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, 2018, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı.

Çınar N, Harmancı A, Yıldız BO, Bayraktar M. 2018, Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxy vitamin D in office workers in Ankara, Turkey, European Journal of Internal Medicine. 2014; 25: 197-201.

Çınar N. İyi bir sistematik derleme nasıl olmalı? OTSBD Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2021; 6(2): 310-334.

Demir Akça AS, Saraçlı Ö, Emre U, Atasoy N, Gündül S, Barut BÖ, Şenormancı Ö, Büyükuysal MÇ, Atik L, Atasoy H T. Hastanede yatan yaşlılarda bilişsel işlevlerin günlük yaşam aktiviteleri, depresyon, anksiyete ve klinik değişkenler ile ilişkisi. Nöropsikiatri Arşivi (Archives of Neuropsychiatry) 2014; 51: 267-274.

Di Somma C, Scarano E, Barrea L, Zhukouskaya VV, Savastano S, Mele C, & Marzullo P. Vitamin D and neurological diseases: an endocrine view. International journal of molecular sciences. 2017; 18(11): 2482.

Doğan Y. D vitamininin Kognisyon, Fiziksel Fonksiyon ve Ultrasonografik Cilt, Cilt Altı Yağ Dokusu ve Kas Ölçümleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2021, Ankara.

Dursun E, Gezen Ak D, Yilmazer S. Vitamin D uygulamasının primer Hippokampal nöronlardaki indüklenabilir Nitrik oksit sentaz (İNOS) anlatımı üzerine etkileri. Nöropsikiatri arşivi. 2014; 51: 163-168.

Dursun E, Gezen-Ak D, Eker E, Ertan T, Engin F, Honagasi H, Gürvit H, Emre M, Yilmazer S. Presenilin-1 gene intronic polymorphism and late-onset Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 2008; 21: 268–273.

Dursun E, Gezen-Ak D, Ertan T, Bilgiç B, Gürvit H, Emre M, Eker E, Engin F, uysal Ö, Yilmazer S. Interleukin-1 α -889 C/T polymorphism in Turkish patients with rate on late-onset Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009, 27: 82-87.

Dursun E, Gezen-Ak D. Vitamin D basis of Alzheime's disease: from genetics to biomarkers. Hormones 2019, 18: 7-15.

Erdem NB, Ayaz A. Parkinson hastalığı D vitamin etkisi: Güncel yaklaşımlar. H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2018; 5(2): 40-53.

Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int. 2006; 17: 1133–1140.

Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forsti H. Vitamin D Deficiency cognitive impairment and Dementia: A systematic Review and Meta-Analysis. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2012; 33: 297-305.

Evlice A, Erdem M, Demirkıran M. Erken evre parkinson hastalığında kognitif profil. Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi. 2021; 46(1): 233-239.

Feat C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF ve ark. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. Alzheimer's & Dementia. 2017; 13(11): 1207-1216.

Gençay Can A, Can SS, Yalbuzağ ŞA. Vitamin D düzeyi düşük erişkin kadınlarda bilişsel fonksiyonların standardize mini mental test ve Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmesi. Turk J Osteoporos. 2017; 23: 1-5.

Gezen Ak D, Dursun E, Bilgiç B, Harağasi H, Ertan T, Günvit H, Emre M, Eker E, Ulutin T, Uysal Ö, Yılmaz S. Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. Tohoku J. Exp. Med. 2012; 228: 189-196.

Gezen Ak D, Dursun E, Yılmaz S. Hipokampal nöronlarındaki sinir ve büyüme faktörü (NGF) salınımı üzerine vitamin D nin etkisi. Nöropsikiatri arşivi. 2014; 51: 157-162.

Gezen Ak D, Dursun E, Yılmaz S. Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. Neurological Sciences, 2013; 34(8): 1453–1458.

Gökdemir F, Dolgun G. Nitel, Nicel, sistematik derleme, meta-analiz, meta-sentez araştırmalarında gereç ve yöntem bölümünün yazımı. Arch Health Sci Res. 2020; 7(2): 189-95.

Gschwind YJ, Bischoff-Ferrari HA, Bridenbaugh SA, Hårdi I, Kressig RW. Association between serum vitamin D status and functional mobility in memory clinic patients aged 65 years and older. Gerontology. 2013; 60(2): 123-129.

Gümüştekin M. Demans hastalarının beslenme durumları ile bilişsel durum düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2019, Samsun.

Gürbüz P., yetiş G. Yaşlılarda d vitamini eksikliği. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi. 2017; (2): 13-30.

Harris JD, Quatman CE, Mangring MM, Siston RA, Flanigan DC. How to write a systematic review. 2013, 42(11): 2761.

İzci Y, Erbaş YC. Hipokampus. Türk Nöroşir Derg. 2015; 25(3): 287-295.

Jorde R, Mathiesen EB, Rogne S, Wilsgaard T, Kjaergaard M, Grimnes G, Schirmer H. Vitamin D and cognitive function: The Tromso Study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 355: 155-161.

Karaçam Z. Sistematik derleme metodolojisi: Sistematik derleme hazırlamak için bir rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*. 2013; 6(1): 26-33.

Karakaşlı AA. Farklı Öznel Bilişsel Bozukluk Tanımlarında Alzheimer Hastalığı Biyobelirteçleri. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi*. 2019, Ankara.

Kroner Z. The relationship between Alzheimer's disease and diabetes: Type 3 diabetes? *Altern Med Rev*. 2009; 14(4): 373-379.

Kutsal YG. Kırılgan yaşlıya yaklaşım. *Turkish journal of Physical medicine and rehabilitation* 56: issue 3, *Turk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2010; 56: 135-140.

Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, ... & Llewellyn DJ. Vitamin D and risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014; 83(10): 920-928.

Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly US population. *J Gerontol A Biol Med Sci*. 2011; 66: 59–65.

Lv, Z., Qi, H., Wang, L., Fan, X., Han, F., Wang, H., Bi, S. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2014; 35(11): 1723-1730.

Mahan, L.K. and Escott-Stump, SKrause's Food, Nutrition & Diet Therapy. 2000; 10th Edition, W.B. Saunders Co., Pennsylvania.

Mahdy S, Al-Emadi SA, Khanjar IA, Hammoudeh MM, Sarakbi HA, Siam AM, Abdelrahman MO. Vitamin D status in health care professionals in Qatar. *Saudi Med J*. 2010; 31: 74–77.

Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, ... & Laffon B. Low vitamin D levels and frailty status in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12(8): 2286.

Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Kameyama M. Three-dimensional stereotactic surface projection study of orthostatic hypotension and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2005; 112: 36-41.

Matyar S, Dişel NR, Akpınar Açıklan A, Kutnu M, İnal T. Çukurova bölgesinde D vitamini düzeyleri. *Çukurova Med J*. 2017; 42(2): 320-328.

Matyas N, Auer S, Gisinger C, Kil M, Aschenberger FK, Klerings I. Continuing education for the prevention of mild cognitive impairment and Alzheimer's type dementia: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017; 6(1): 157.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3): 263-269.

Miller IN, Cronin-Golomb A. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristics and cognition. *Mov Disord*. 2010; 25(16): 2695-2703.

Mpandzou G, Ait Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M, Vitamin D Deficiency band is role in neurological conditions: A review. *Revue neurologique Elsevier Masson SAS*; 2016, 172: 109-122.

Nur Eke R, Özen M, Çekin AH. Pre-Diabetics with Hypovitaminosis D have higher risk for Insulin Resistance. *Clin Lab*. 2019; 65: 807-815.

Nur Eke R, Özen M. The relationship between vitamin D levels and Iron deficiency and Anemia in Adults applied for periodic medical examination. *Clin Lab*. 2020; 66: 1019-1026.

Ocak Ö, Şahin EM. Vitamin D levels of Alzheimer's patients compared to other neurology clinic applicants. A case-control study. *TJFPMC*. 2021; 15 (3): 540-545.

Oğuz S, Çamcı G, Arpacıoğlu Y, Şeker M, Erbek H, Yurtdaş M. Bir aile sağlığı merkezine başvuran bireylerin obezite durumunun belirlenmesi. JAREN. 2019; 5(1): 10-16.

Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, Colin EM, Van der Cammen TJM. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. Dementia and geriatric cognitive disorders. 2008; 25(6): 539-543.

Ösken S, İcağasıoğlu A, Arslan P, Eğilmez Z, Murat S. D vitamin kognitif fonksiyonlarla ilişkisi: Genç erişkinlerin kadınlarda kesitsel bir çalışma. Turk J Osteoporos. 2016; 22: 127-134.

Özçelik Çalışkan D, Koçer H, Kasım İ, Şencan İ, Kahveci R, Özkara A. D vitamini. Turkish Medical Journal. 2012; 6(2): 61-67.

Özenoğlu A. Beslenmenin Esasları ve Sağlığın Korunmasında Beslenme. Hatiboğlu; 2016, Ankara.

Park H-A, Ellis AC. Dietary Antioxidants and Parkinson's Disease. Antioxidants. 2020; 9(7): 570.

Prince MJ, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer report. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015 London, Alzheimer's Disease International.

Quadagno J. Aging and the life course, An introduction to social gerontology. 2008 Fifth edition, Florida State University, McGrawHill,

Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol. 2004; 61(5): 705-714.

Saka E, Mihci E, Topcuoğlu MA, Balkon S. Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people, Archives of clinical neuropsychology 2006, 21: 745-751.

Sanchez B, Relova JL, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases

glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. J Neurosci Res. 2009; 87(3): 723-732.

Saraç ZF, Yılmaz M. Yaşlılık ve sağlıklı beslenme. Ege Tıp Dergisi 2015; 54(ek sayı): 1-11.

Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Conales MT, Tafte K. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly man. Neurology. 2010; 74: 33-41.

Sowah D, Fan X, Dennett L, Haghtvedt R. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: a systematic review. BMC Public Health 2017; 17: 519.

Spiriduso A, Francis KL, MacRae PG. Yaşlanmanın Fiziksel Boyutları. 2016, Nobel Akademik Yayıncılık, Ankara.

Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutr Bull. 2014; 39: 322-350.

Şahin B. Tekrarlı TMS tedavisinin Alzheimer hastalığı tanılı bireylerde Bilişsel fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem sonuçları, Yüksek Lisans Tezi, 2020, Bilişsel Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Talay Çalış H, Tomruk Sütbeyaz S, Sunkak S, Aykaç Çebiçi M, Çelikkilek A, Yılmaz S, Ülkü Demir FG. Parkinson hastalarında D vitamin Düzeyinin osteoporotic kırıklar ve postür bozukluğu ile ilişkilendirilmesi. Turk J Osteoporos. 2017; 23: 16-20.

Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education? Age and Ageing. 2016; 45(4): 523–528.

Tufan İ, Durak M. Gerontoloji, 1. Cilt. 2017 Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.

Uğur H. Demans tanısı alan ve almayan yaşlı bireylerin serum vitamin D düzeyleri ve beslenme durumlarının karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, 2018, İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14(12): 1032-1040.

World Health Organization (WHO). Active Ageing: A Policy Framework. Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster. Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion Department. Ageing and Life Course. The Second United Nations World Assembly on Ageing, Madrid, Spain, April 2002.

Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Molecular Neurobiology*. 2016; 53(5): 3113-3123.

Yeğın Z, Fidan C, Kurt A. Impact vitamin D Deficiency on cognitive functions in type 2 diabetic patients. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017; 13 (4): 410-416.

Yeğın Z. Başkent üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında D vitamini etkinliğinin bilişsel fonksiyonu üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2014, Başkent Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana bilimdalı.

Yeşil Y, Kuyumcu ME, Kara Ö, Halaçlı B, Etegöl S, Kızılarıslanoğlu MC. Vitamin D status and its association with gradual decline in cognitive function. *Turk J Med Sci*. 2015; 45(5): 1051-1057.

Yılmaz D, Toprak D. Evde bakım hastalarında D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi. Evaluation of vitamin D levels in homecare patients. *Konuralp Medical Journal*. 2021; 13(3): 530-533.

Yılmaz M, Yılmaz N. D vitaminin beyindeki rolü ve ilişkili nörolojik hastalıklar. *J Clin Exp Invest*. 2013;4(3): 411-415.

Yüksel GA, Gürsoy G. Effects of vitamin D on motor symptoms and cognitive functionsin people with parkinson's disease. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2021; 15 (01): 135-140.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ferda	Uyruğu	TC
Soyadı	Çakıroğlu	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Karabük Demir Çelik	1981
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik	1986
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik	1990
Doktora		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Beslenme Uzmanı	Özel hastane ve klinikler	2011-2017

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
Farsça İngilizce Fransa İtalyanca		

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Ulusal Besin Tüketim Araştırması	Iran	Bir yıl 2014

Burslar-Ödüller:

Yayınlar ve Bildiriler: Türk yemekleri, Çeviri, Prof. Dr. Ayşe Baysal'ın kitabından Farsçaya 2008

Kadın Sözlüğü şiir deneme 2019