



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN HASTALIKLAR VE
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE BU
HASTALARA FARMASÖTİK BAKIM SAĞLANMASINDA
KLİNİK ECZACININ ROLÜ**

CANSU GÜROL

KLİNİK ECZACILIK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. GÜLDEN ZEHRA OMURTAG

İKİNCİ DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi NİLAY AKSOY

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden, yardımını, bilgisini, desteğini ve zamanını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülden Zehra OMURTAG' a ve yardımcı danışman hocam Dr. Nihal AKSOY' a

Yüksek lisansım sırasında bütün bilgileriyle ve tecrübeleriyle eğitimimde emeği geçen Sayın Barkın BERK hocama ve diğer bütün hocalarıma,

Çalışmam sırasında bana yardımıyla destek veren Öğr. Gör. Neda TANER' e,

Ve tabii bu zorlu süreçte yanımda olan değerli aileme, nişanlıma, Kdz. Ereğli Fazlı Erdoğan Aile Sağlığı Merkezi doktorlarına,

Teşekkür ederim

| İÇİNDEKİLER | Sayfa No |
|---|-----------------|
| TEZ ONAY FORMU | i |
| BEYAN | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ | viii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | x |
| TABLolar LİSTESİ | x1 |
| 1. ÖZET | 13 |
| 2. ABSTRACT | 14 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 15 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 19 |
| 4.1. D Vitamini Kaynakları..... | 19 |
| 4.1.1. Nutrisyonel kaynaklar..... | 19 |
| 4.1.2. Doğal kaynaklar | 19 |
| 4.2. D Vitamini Sentezi..... | 20 |
| 4.3. D Vitamini Regülasyonu..... | 21 |
| 4.4. D Vitamini Metabolizması..... | 21 |
| 4.5. Vücuttaki D Vitamini Düzeyine Yaşam Tarzının Etkisi | 23 |
| 4.5.1. Kültürel etkilerin d vitamini düzeyine etkisi..... | 23 |
| 4.5.2. Güneşlenmenin D vitamini düzeyine etkisi..... | 24 |
| 4.5.3. Beslenme alışkanlıklarının D vitamini düzeyine etkisi..... | 24 |
| 4.5.4. Cinsiyet faktörünün D vitamini düzeyine etkisi..... | 25 |
| 4.6. Yaşlanmanın D Vitamini Metabolizması ve Etkisi Üzerine Etkisi..... | 25 |
| 4.6.1. İntestinal Kalsiyum Absorbsiyonu..... | 25 |
| 4.6.2. Aktif Dvitamininin renal olarak üretimi ve kalsiyum reabsorbsiyonu | 26 |
| 4.6.3 D Vitamininin iskelet sisteminde metabolizması ve aktivasyonu..... | 26 |
| 4.6.4. Substrat eksikliği..... | 26 |
| 4.6.5. D vitamini, hücrel yaşlanma ve telomer biyolojisi..... | 27 |
| 4.6.6. D Vitamini eksikliğinden korunma ve D Vitamini eksikliğinin tedavisi..... | 27 |
| 4.6.7. Yaşlanmaya bağlı kas değişimi..... | 28 |
| 4.6.7.1. Doku düzeyindeki değişim..... | 28 |
| 4.6.7.2. Klinik sonuçlar | 28 |

| | |
|--|----|
| 4.6.8. D Vitamini ve kas..... | 29 |
| 4.6.8.1. Fizyoloji..... | 29 |
| 4.6.8.2. Kas performansı..... | 29 |
| 4.6.8.3. Denge..... | 30 |
| 4.6.8.4. Düşmeler..... | 30 |
| 4.6.9. Sonuçlar..... | 31 |
| 4.7. Gebelik ile D Vitamini Arasındaki İlişki..... | 31 |
| 4.8. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri..... | 33 |
| 4.8.1. Genetik faktörler..... | 33 |
| 4.8.2. İlerleyen yaş..... | 33 |
| 4.8.3. Beslenme..... | 33 |
| 4.8.4. Yetersiz güneş ışığı maruziyeti..... | 35 |
| 4.8.5. Diğer faktörler..... | 35 |
| 4.9. Vücutta D Vitamini Düzeyini Etkileyen Vitamin ve Mineraller..... | 37 |
| 4.9.1. D Vitamini kalsiyum ilişkisi..... | 37 |
| 4.9.2. D Vitamini fosfor ilişkisi..... | 37 |
| 4.10. D Vitamini Eksikliğinin Hastalıklar Üzerine Etkisi..... | 38 |
| 4.10.1. Osteoartrit..... | 38 |
| 4.10.2. Sjögren sendromu..... | 39 |
| 4.10.3. Diabetes Mellitus..... | 40 |
| 4.10.3.1. Patofizyolojik durum..... | 40 |
| 4.10.3.2. Randomize klinik deneyler..... | 41 |
| 4.10.3.3. Tip 2 diyabet..... | 42 |
| 4.10.3.4. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları..... | 43 |
| 4.10.4. D Vitamini ve hipertansiyon..... | 43 |
| 4.10.4.1. D Vitamini eksikliği ve artmış renin..... | 45 |
| 4.10.4.2. D Vitamini eksikliği ve yüksek PTH ve düşük kalsiyum seviyeleri..... | 46 |
| 4.10.4.3 D Vitamini eksikliği ve damar duvarındaki endotelial ve vasküler düz kas hücreleri..... | 46 |
| 4.10.4.4. D Vitamini eksikliği ve artmış sempatik sinir sistem aktivitesi..... | 47 |

| | |
|--|----|
| 4.10.5. D Vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar..... | 47 |
| 4.10.5.1. D Vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki rolü..... | 48 |
| 4.10.5.2. İnflamasyon, vasküler kalsifikasyon ve hipovitaminöz D.... | 50 |
| 4.10.6. D Vitamini ve depresyon..... | 51 |
| 4.10.6.1. Sezona bağlı D vitamini seviyeleri ve depresyon..... | 53 |
| 4.10.7. D Vitamini ve epilepsi..... | 53 |
| 4.10.8. D Vitamini ve osteoporoz..... | 55 |
| 4.10.8.1. D Vitamininin osteoblast üzerine etkisi..... | 56 |
| 4.10.8.2. D Vitamininin osteoklast üzerine etkisi..... | 56 |
| 4.10.9. D Vitamini ve kolesterol..... | 57 |
| 4.10.10. D Vitamini ve kronik böbrek yetmezliği..... | 59 |
| 4.10.10.1. Son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği hastalığının tedavisinde D vitamininin rolü..... | 60 |
| 4.10.11. D Vitamini ve meniere hastalığı..... | 60 |
| 4.10.12. D Vitamini ve astım..... | 61 |
| 4.11. D Vitamini Eksikliğine Neden Olan İlaçlar..... | 62 |
| 4.11.1. Antiepileptikler..... | 62 |
| 4.11.2. Glukokortikoidler..... | 64 |
| 4.11.3. Statinler..... | 64 |
| 4.12. D Vitamininin minimal, optimal ve maksimum dozları..... | 65 |
| 4.13. Dünya Geneline D Vitamini Eksikliği..... | 68 |
| 4.13.1. Kuzey Amerika’da D vitamini düzeyleri (Kanada ve Meksika’yı içerir)..... | 68 |
| 4.13.2. Güney Amerika’da D vitamini düzeyleri..... | 68 |
| 4.13.3. Avrupa’da D vitamini düzeyleri..... | 69 |
| 4.13.4. Ortadoğu’da D vitamini düzeyleri..... | 69 |
| 4.13.5. Asya’da D vitamini düzeyleri..... | 70 |
| 4.13.6. Afrika’da D vitamini düzeyleri..... | 70 |
| 4.13.7. Okyanusya’da D vitamini düzeyleri..... | 70 |
| 4.13.8. Göçmenlerde D vitamini düzeyleri..... | 70 |
| 4.14. D Vitamini toksitesi..... | 71 |

| | |
|---|-----|
| 5. MATERİYAL VE METOT | 73 |
| 5.1. Bölge Hakkında Genel Bilgiler | 73 |
| 5.2. Araştırmanın Modeli | 73 |
| 5.3. Araştırmanın Evreni | 73 |
| 5.4. Araştırmanın Değişkenleri | 74 |
| 5.4.1. Araştırmanın bağımsız değişkenleri | 74 |
| 5.4.2. Araştırmanın bağımlı değişkenleri | 74 |
| 5.5. Araştırmada Kullanılan Araçlar | 74 |
| 5.6. Verilerin Toplanması ve Analizi | 75 |
| 5.7. Araştırmanın Süresi ve Maliyeti | 75 |
| 6. BULGULAR | 76 |
| 6.1. Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular | 76 |
| 6.2. D Vitamini Düzeyleri ve Sosyo-Demografik Özellikleri | 77 |
| 6.3. D Vitamini Düzeyleri ve Alışkanlıkları | 80 |
| 7. TARTIŞMA | 96 |
| 8. SONUÇ | 106 |
| 9. KAYNAKLAR | 108 |
| 10. EKLER | 120 |
| 11. ETİK KURUL ONAYI | 124 |
| 12. ÖZGEÇMİŞ | 127 |

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

| | |
|------------|---|
| 1,25(OH)2D | : 1,25-Dihidroksi vitamin D |
| 25(OH)D | : 25-Hidroksivitamin D |
| 7DHC | : 7-Dehidrokolesterol |
| AADMD | : Gelişmiş Tıp ve Diş Hekimleri Amerikan Akademisi |
| AHA-ACC | : Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Kurulu |
| ALP | : Alkalın Fosfataz |
| CKD | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| DBP | : D vitamini bağlayıcı proteinlerin |
| DHCR7 | : 7-Dehidrokolesterol Redüktaz |
| ECM | : Ekstraselüler Matriks |
| EFSA | : Tıp Enstitüsü ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi |
| EMAS | : Avrupa Menapoz Andropoz Derneği |
| ESCEO | : Avrupa Osteoporoz ve Osteoartrit Klinik ve Ekonomi Derneği |
| ESPGHAN | : Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Nutrisyon Derneği |
| ESRD | : Son Dönem Renal Hastalık |
| ET | : Endotelin |
| EV | : Ekstraselüler Matriks Veziküllerine |
| EVIDAS | : Avrupa D Vitamini Birliği |
| FGF-23 | : Fibroblast Büyüme Faktörü-23 |
| FGF-23 | : Fibroblast Büyüme Faktör |
| GC | : Guanilsiklaz |
| HA | : Hidroksipatit |

| | |
|------------|---|
| HOMA | : Homeostatik Model Değerlendirmesi |
| JG | : Jukstaglomerüler |
| KOAH | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı |
| MBD | : Mineral Kemik Hastalığı |
| NHANES | : Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme alışması |
| NO | : Nitrik oksit |
| OPG | : Osteoprotegerin |
| PTH | : Paratiroid Hormon |
| PTHrP | : Paratiroid hormonuna bağlı protein |
| QUICKI | : Kantitatif İnsülin Sensivite Kontrol İndeksi |
| RANKL | : Nüklear Faktör Kappa B Ligandı |
| ROS | : Reaktif Oksijen Türü |
| SAD | : Mevsime Bağlı Duygusal Rahatsızlık |
| SBEM | : Brezilya Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği |
| SCN | : Üst Kiyazmatik Reseptörlerin |
| UI | : Ünite |
| UV | : Ultraviyole |
| VDR | : Vitamin D Reseptör |
| Vitamin D2 | : Ergokalsiferol |
| Vitamin D3 | : Kolekalsiferol |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | | |
|-------------|---|----|
| Şekil 4.1. | D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması..... | 23 |
| Şekil 4.2. | Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Faydalı Etkileri..... | 45 |
| Şekil 4.3. | Serum 25(OH)D Seviyeleri ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki..... | 47 |
| Şekil 4.4. | Arteriyel Kalsifikasyonun Vücutta Metabolik Etkileri..... | 49 |
| Şekil 4.5. | 1,25(OH)2D' nin Hipertansiyon Üzerindeki Koruyucu Etkisi..... | 51 |
| Şekil 6.1. | Katılımcıların Yaş Grubu Yüzdeleri Daire Grafiği..... | 76 |
| Şekil 6.2. | Katılımcıların D Vitamini Düzeyleri Daire Grafiği..... | 78 |
| Şekil 6.3. | Katılımcıların Yaş ve Ortalama D Vitamini Seviyeleri Sütun Grafiği..... | 79 |
| Şekil 6.4. | Katılımcıların Cinsiyete Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Sütun Grafiği..... | 80 |
| Şekil 6.5. | Katılımcıların Güneş Işığına Maruz Kalma Süresine Göre Ortalama D Vitamini Düzeyleri Daire Grafiği..... | 81 |
| Şekil 6.6. | Katılımcıların Güneş Kremi Kullanma Durumu Daire Grafiği..... | 82 |
| Şekil 6.7. | Katılımcıların Haftalık Fiziksel Aktivite Durumuna Göre Daire Grafiği..... | 83 |
| Şekil 6.8. | Katılımcıların Giyim Tarzına Göre Ortalama D vitamini Seviyeleri Daire Grafiği..... | 84 |
| Şekil 6.9. | Katılımcıların Süt ve Süt Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Ortalaması Daire Grafiği..... | 85 |
| Şekil 6.10. | Katılımcıların Et ve Et Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği..... | 86 |
| Şekil 6.11. | Katılımcıların Sebze Meyve Tüketme Sıklığına Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği..... | 87 |
| Şekil 6.12. | Katılımcıların Balık ve Deniz Mahsulleri Tüketimine Göre D Vitamini Ortalaması Daire Grafiği..... | 88 |
| Şekil 6.13. | Katılımcıların Sigara Kullanma Durumuna Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği..... | 89 |
| Şekil 6.14. | Katılımcıların Alkol Kullanma Durumuna Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği..... | 90 |

| | |
|--|----|
| Şekil 6.15. Katılımcıların Son 1 Yılda Geçirdikleri Akut Hastalıklar Sütun Grafiği..... | 94 |
| Şekil 6.16. Katılımcıların Son 1 Yılda Geçirdikleri Akut Hastalıklar Pareto Grafiği..... | 94 |



TABLolar LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 4.1. Yaşlanmanın D vitamini üzerine metabolik etkisi..... | 29 |
| Tablo 4.2. Avrupa verilerine göre benzer yemek tiplerindeki D vitamini düzeyleri. | 34 |
| Tablo 4.3. D Vitamini eksikliğinin nedenleri..... | 36 |
| Tablo 4.4. 2010'dan günümüze optimal D vitamini dozuyla ilgili kılavuzlar..... | 66 |
| Tablo 4.5. Kılavuzlara göre yan etkisiz yaşa bağlı tolere edilebilir üst limitler... | 67 |
| Tablo 4.6. Kılavuzlara göre günlük alınması gereken ideal dozlar..... | 67 |
| Tablo 6.1. Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular..... | 76 |
| Tablo 6.2.1. Araştırmaya Katılanların D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 77 |
| Tablo 6.2.2. Araştırmaya Katılanların Yaşlarına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 78 |
| Tablo 6.2.3. Araştırmaya Katılanların Cinsiyetlerine Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 79 |
| Tablo 6.3.1. Araştırmaya Katılanların Günlük Güneş Işığına Maruz Kalma Süresine Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 80 |
| Tablo 6.3.2. Araştırmaya Katılanların Güneş Kremi Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 81 |
| Tablo 6.3.3. Araştırmaya Katılanların Fiziksel Aktivite Yapma Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 82 |
| Tablo 6.3.4. Araştırmaya Katılanların Giyim Tarzına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 83 |
| Tablo 6.3.5. Araştırmaya Katılanların Süt ve Süt Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 84 |
| Tablo 6.3.6. Araştırmaya Katılanların Et ve Et Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 85 |
| Tablo 6.3.7. Araştırmaya Katılanların Sebze ve Meyve Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 86 |
| Tablo 6.3.8. Araştırmaya Katılanların Balık ve Deniz Mahsulleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 87 |
| Tablo 6.3.9. Araştırmaya Katılanların Sigara Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 88 |
| Tablo 6.3.10. Araştırmaya Katılanların Alkol Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı..... | 89 |
| Tablo 6.3.11. D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Kronik Hastalık Sayıları.... | 91 |
| Tablo 6.3.12. D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Akut Hastalık Sayıları..... | 92 |
| Tablo 6.3.13. D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Vitamin ve Mineral Eksikliklerine Göre Sayıları..... | 95 |

1. ÖZET

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE BU HASTALARA FARMASÖTİK BAKIM SAĞLANMASINDA KLİNİK ECZACININ ROLÜ

D vitamini eksikliği özellikle yaşlılarda osteoporoz, çocuklarda raşitizme neden olmakla birlikte diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), üst solunum yolları hastalıkları, çeşitli ağrı türleri ve dermatit gibi kronik ve akut hastalıkların gelişimine etki etmektedir. Dünya genelinde farklı popülasyonlarda D vitamini düzeyleri incelendiğinde özellikle kadın cinsiyette D vitamini eksikliğinin yüksek prevalanslı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma Kdz. Ereğli bölgesinde Eczane Cansu'ya D vitamini eksikliği tanısıyla başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan hastaların sosyo-demografik özellikleri, yaşam tarzı alışkanlıkları, kronik ve akut hastalıkları ve kullanmakta oldukları vitamin ve mineraller saptanmış olup bu faktörlerin D vitamini eksikliğine etkileri tartışılmış ve literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarla karşılaştırması yapılmıştır. Hastaların 25(OH)D değerleri Fazlı Erdoğan Aile Sağlık Merkezi'nde toplanan kan sonuçlarına göre tespit edilmiştir. 25(OH)D vitamin düzeyleri "ng/ml" olarak ölçülmüştür. Bu araştırma kesitsel nitelikte bir araştırmadır. Araştırmaya Şubat 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında D vitamini eksikliği ile başvuran 260 hasta katılmıştır. Elde edilen ve değerlendirmeye alınan D vitamini eksikliğine sahip hasta sayısı 200'dür. Katılımcıların yaş ortalaması 47,46'dır. Araştırmaya katılan hastaların %84,5'i kadın, %15,5'i erkektir. Literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarda olduğu gibi D vitamini eksikliğinin kadın cinsiyette belirgin olarak yüksek prevalanslı olduğu görülmüştür. Güneş ışığı maruziyeti, güneş kremi kullanma durumu, fiziksel aktivite durumu, yeme-içme alışkanlıkları gibi hayat tarzı alışkanlıkları ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmada en yaygın görülen kronik hastalık %32 sıklıkla görülen hipertansiyon; akut hastalık %62 sıklıkla görülen ÜSYE olmuştur. D vitamini eksikliğinin kronik ve akut hastalıkların gelişimindeki etkisi arasında ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak kadın cinsiyette D vitamini düzeylerinin çok düşük olduğu saptanıp bu konuda sağlık çalışanlarının halkı bilinçlendirmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: D vitamini eksikliği, D vitamini düzeyleri, 25(OH)D

2. ABSTRACT

DISEASES LINKED TO VITAMIN D DEFICIENCY AND THE FACTORS AFFECTING VITAMIN D DEFICIENCY AND THE ROLE OF CLINICAL PHARMACIST IN PROVIDING PHARMACEUTICAL CARE TO THESE PATIENTS

Lack of vitamin D, especially in the elderly causes osteoporosis, rickets in children, and affects the development of chronic and acute diseases such as diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, asthma, chronic obstructive respiratory disease (COPD), upper respiratory tract diseases, various types of pain and dermatitis. When vitamin D levels were examined in different populations in the world, it was found that vitamin D deficiency was high prevalence especially in female gender. This study was performed on patients presenting with vitamin D deficiency who presented to the Pharmacy Cansu at Kdz. Ereğli region. In this study, the sociodemographic features, lifestyle habits, chronic and acute diseases of the patients with vitamin D deficiency and the vitamins and minerals they use were determined and the effects of these factors on vitamin D deficiency were discussed and compared with other studies in the literature. The 25 (OH) D values of the patients were determined according to the blood results collected at Fazlı Erdoğan Family Health Center. 25 (OH) vitamin D levels were measured as “ng / ml”. This is a cross-sectional study. This study was carried out on 260 patients with vitamin D deficiency admitted to Pharmacy Cansu in Kdz Ereğli region between February 2018 and June 2018. The number of patients with vitamin D deficiency which were obtained and evaluated was 200. The mean age of the participants was 47.46. 84.5% of the patients were female and 15.5% were male. As in other studies in the literature, vitamin D deficiency was significantly higher prevalence in female sex. There was no correlation between Sunlight exposure, use of sunscreen cream, physical activity status, eating habits and lifestyle habits with vitamin D levels. The most frequently seen common chronic disease in the study was hypertension with the 32% ; acute disease was URI , with 62% rate. There was no relationship between vitamin D deficiency and its effect on the development of chronic and acute diseases. As a result, it was determined that the levels of vitamin D in the female gender were very low and the aim of this study is to raise awareness among the health professionals and the public.

Key words: Vitamin D deficiency, vitamin D level, 25(OH)D

3. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini kemik mineralizasyonu başta olmak üzere vücutta birçok önemli işleve sahip olan bir endokrin hormondur. D vitamini üretildiği kaynakları itibariyle farklı, yapı olarak birbirine benzer olan ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olarak ikiye ayrılır (1).

Kolekalsiferol vücutta karaciğerde sentezlenen kolesterolden derinin UV ışına maruz kalmasıyla sentezlenebildiği gibi balık ve et ürünlerinden de alınabilir. Ergokalsiferol mantar, süt ve süt ürünlerinden kısıtlı olarak vücuda alınır (2).

D vitamini esas olarak ciltte 7-dehidrokolesterolün UVB radyasyonuna maruz kalmasıyla üretilmekte olup bu vitamini çok az besin içermektedir. Vücutta bulunmakta olan D vitamininin %90-95' inin güneş ışığından üretildiği bilinmektedir (3). Güneş ışığından D vitamini üretimini etkileyen faktörler güneş ışığına maruz kalınan süre, uygun ultraviyole ışık, hangi paralelde yaşandığı, yılın hangi mevsiminde bulunduğu ve günün hangi saatinde olduğudur. Güneş ışığına çok fazla maruz kalmak kanser riskini arttıracığı için uzun süreli güneşlenme tavsiye edilmemektedir (4).

D vitamini güneş ışığındaki UVB ışığı etkisiyle ciltte üretilmektedir. D vitamini sentezinde ilk basamak 25-hidroksilaz ile karaciğerde meydana gelip sonucunda 25-hidroksivitamin D 25(OH)D oluşur. İkinci basamakta 25(OH)D 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile CYP27B1 aracılığıyla hidrosillenerek böbrekte 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25(OH)2D) üretimi gerçekleşir. 25(OH)D D vitamini bağlayan proteine bağlanan D vitamininin dolaşımında bulunan predominant formudur. 1,25(OH)2D sentezi PTH (paratiroid hormonu) tarafından serumdaki kalsiyum değişimleri ile regüle edilir. Hipokalsemi PTH üretimini stimüle eder ki bu da 1,25(OH)2D sentezini stimüle etmektedir. Bu bileşik negatif feedback ile PTH seviyesini düşürür (5, 6).

Dolaşımında bulunan D vitamininin büyük kısmı 25(OH)D olup 25(OH)D' nin yarı ömrü 20 gündür. Bu nedenle vücuttaki D vitamini düzeylerini öğrenmek için ilk bakılması gereken değer 25(OH)D' dir. Serum 25(OH)D'nin 30ng/ml'nin altında olması vücutta D vitamini yetersizliğinin; serum 25(OH)D'nin 10ng/ml'nin altında olması ciddi D vitamini

eksikliğinin göstergesidir (7). Serum 25(OH)D'nin 10-30ng/ml seviyelerinde olması D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilse de bu durum asemptomatik olarak seyretmektedir. 25(OH)D konsantrasyonunun 50nmol/L' nin altında olması hala Dünya çapında yüksek prevalanslı gözüken problemlerdendir (8).

Vücuttaki D vitamini düzeyini etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar beslenme alışkanlıkları, kültürel etkiler, güneşlenme alışkanlıkları, cinsiyet faktörü, ten rengi, rakım seviyesi, çeşitli hastalıklar, kullanılan ilaçlar, obezite, genetik faktörler olarak sıralanabilir (8,9).

Vücutta D vitamini ve metabolitleri ile kalsiyum ve fosfor arasında önemli bir denge vardır. D vitamini hormonal olarak dışarıdan vücuda alınan kalsiyumun bağırsaklardan emilimini sağlayarak serum kalsiyum seviyelerini regüle eder. Vücutta D vitamini seviyeleri düştüğünde kalsiyumu dengelemek için paratitoid bezlerden hormon salgısı artarak kalsiyum seviyeleri normalin üzerine çıkar. Kalsiyum seviyelerinin kanda düşük veya aşırı yüksek olması osteoporozu neden olur. D vitamininin fonksiyonel ve aktif formu olan 1,25(OH)2D' nin büyüme boyunca esas rolü intestinal kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak kemik mineralizasyonunda kalsiyumu etkin hale getirmektir (8, 10).

Geçmişten günümüze yapılan araştırmalar D vitamininin kemik sağlığının korunup sürdürülmesi rolünün ötesinde birçok işlevi olduğunu göstermektedir. D vitamini eksikliğinin diyabet, sjögren sendromu, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, epilepsi, kolesterol, kronik böbrek yetmezliği, astım gibi kronik hastalıklara yol açabileceği gibi st solunum yolları hastalıkları, eklem ağrısı ve dermatit gibi akut hastalıklara da yol açabileceği gözlenmiştir (10, 11, 12, 13, 14).

D vitamini eksikliği yenidoğandan yaşlısına hayat tarzı ve evre faktörlerine bağlı olarak tüm yaş gruplarını etkilemektedir. D vitamini eksikliğinde spesifik olarak risk altında olan gruplar çocuklar, hamileler, yaşlılar, yatalaklar ve doğulu göçmenlerdir. Güneydoğu Asya ve Mongolya'da ocuk ve ergen yaş grubunda %90'ın üzerinde D vitamini eksikliği gözlenmektedir. Amerika ve Avrupa'da 25(OH)D eksiği bulunan yetişkin yüzdesi %20 ile %100 arasında değişmektedir. Genellikle yaşlılar, bayanlar, Kuzey bölgede yaşayanlar, uzun

kış mevsimi yaşayanlar, esmer tenliler, besinlerle az D vitamini alanlar kanda düşük 25(OH)D seviyelerine sahiptirler (15, 16).

Previtamin D ciltte 7-dehidrokolesterolün UV ışığa maruz kalması sonucu üretilir. Yaşlı bireyler dışarıda daha az vakit geçirdikleri için UV ışığına yeterince maruz kalamazlar. Yaş ilerledikçe ciltte 7-dehidrokolesterol seviyesi azalır ve bunun sonucunda previtamin D sentez kapasitesi düşer (4).

İskandinav ülkeler gibi D vitamininden zengin balık tüketen toplumlar dışında toplumun genelinde 400 IU' yu aşan D vitamini içeren besin tüketimi oldukça düşüktür. Amerika' da 50 yaş üzerinde D vitamini alımının arttığı gözlenmiştir. Bunun sebebi D vitamini takviyesi kullanımından kaynaklanmaktadır (4, 17, 18).

İlerleyen yaşla birlikte vücut kompozisyonu daha fazla yağ ve daha az kas kitlesi olmak üzere değişmektedir. Adipoz doku miktarı 25(OH)D konsantrasyonuna bağlıdır. Yaşla birlikte artan ilaç kullanımı vücutta 25(OH)D konsantrasyonunu etkilemektedir. Antikonvülzan ve rifampisin gibi ilaçlar nükleer steroid ksenobiyotik reseptörlerini aktive eder, bu şekilde 1,25(OH)D üretiminden ve degradasyonundan sorumlu enzimi regüle eder. Loop diüretikleri, glukokortikoidler ve statinler gibi ilaçların da 25(OH)D konsantrasyonunu düşürdüğü görülmüştür (6).

Sağlık Bakanlığı desteğiyle yapılmakta olan kan tahlilleri neticesinde D vitamini eksikliğinin ülkemizde çok yaygın olarak görülmekte olduğu gözlenmektedir. Bunun nedenleri arasında ülkemizin kış aylarında yetersiz güneş ışığı alması, dışarıda geçirilen vaktin az olması ve yetersiz fiziksel aktivite, obezitenin yaygınlaşması, kapalı kıyafetler giyilmesi sonucu cildin yetersiz güneş ışığına maruz kalması ve dengesiz beslenme sayılabilir. Vücutta D vitamini eksikliğinin akut ve kronik hastalıklara yol açtığı yapılan araştırmalarda kanıtlanmıştır. Aynı zamanda farklı hastalıkların vücutta D vitamini eksikliğine neden olabildiği bilinmektedir. Hastalara D vitamini takviyesi verilirken hastanın kullanım süresi ve kan değerine göre doz ayarlaması yapılması oldukça önemlidir, aksi takdirde doz aşımı nedeniyle vücutta çeşitli dejenerasyonlar görülebilir. Vücutta D vitamini ve diğer vitamin ve minerallerin eksikliğinin tanı ve tedavisinde doktor, hemşire, eczacı ve

diğer sağlık çalışanları tarafından etkili bir takım çalışması yürütülerek ülkemizde ve dünyada bu sorun başarılı bir şekilde zlmeye çalışılmalıdır. Bu araştırmada Kdz. Ereğli Eczane Cansu'ya D vitamini eksikliği sonucu D vitamini takviyesi reçete edilmiş hastalara 26 soruluk bir anket uygulanmıştır. Bu anket sonucunda hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına, yaşam tarzı alışkanlıklarına, giyim tarzlarına, kronik ve akut hastalıklarına, kullanmakta oldukları vitamin ve mineral takviyelerine göre ortalama D vitamini değerleri saptanıp daha önce yapılmış olan çalışmalarla elde edilen verilerin kıyaslanması ve Kdz. Ereğli bölgesinde D vitamini eksikliğine etki eden faktörlerin saptanması, bu faktörlerin iyileştirilmeye çalışılması, hastaların D vitamini eksikliği konusunda bilinçlendirilmesi ve yaşam kalitesinin arttırılması amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. D Vitamini Kaynakları

4.1.1. Nutrisyonel kaynaklar

D vitamini ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olarak ele alınabilir. Ergokalsiferol mantarlardan, süttten ve tereyağından kısıtlı olarak üretilir. Kolekalsiferol esas olarak yağlı balıklardan (örneğin: somon, uskumru, ringa balığı) ve az miktarda kırmızı et, yumurta, brokoli, yeşil soğan, maydanoz ve tereyağından üretilir. Anne sütünde D vitamininin yaklaşık 10-60 UI/L bulunduğu belirtilmiş olup bu değer D vitamininin anne sütünde yetersiz olduğunu göstermektedir. Hollandalılar üzerinde yapılan bir çalışmada tereyağı ve margarinin D vitamini alımına neden olan esas besinler olduğu gösterilmiştir. Balık ve kabuklu deniz ürünlerinin D vitamini alımında ikinci en önemli besin kaynakları olduğu bulunmuştur. Besinlerle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla bir araya gelip lenfatik sistemle venöz dolaşıma taşınmaktadır. Besinlerle alınmış olan D2 vitamini ve D3 vitamini vücutta yağ hücrelerinde depo edip ihtiyaç halinde dolaşıma gönderilmektedir (1).

Geleneksel besin kaynaklarının D vitamini alımına günlük olarak yaklaşık 200 IU üzerinde katkısı olduğu belirtilmektedir. Dünya genelinde yapılan çalışmalar diyetle alınan D vitamininin yetersiz olduğunu ve yeterli D vitamini seviyesine ulaşmak için diyet stratejileri geliştirmek gerektiği belirtilmektedir (2).

4.1.2. Doğal kaynaklar

Güneşin UV radyasyonunun zararlı etkileri çok iyi bilinmektedir ancak ciltte UV radyasyonun başta kardiyovasküler sistem olmak üzere sağlık üzerinde faydalı etkileri olduğu pek fazla bilinmemektedir. D vitamininin asıl doğal kaynağı ciltte 7-dehidrokolesterolün UVB radyasyonuna maruz kalmasıyla üretiliyor olup (esas olarak D3) bu vitamini çok az besin içermektedir. Vücutta bulunmakta olan D vitamininin %90-95' inin güneş ışığından üretildiği bilinmektedir. Güneş ışığına fazla maruziyet sonucu D vitamini

inaktif formuna dönüşebilmektedir. Güneşe maruziyetin ardından provitamin D3' ten izomerizasyonla vitamin D3 sentezlenir. Uzun süre güneş ışığına maruz kalındığı takdirde üretilmiş olan vitamin D3' ten biyolojik olarak inaktif olan takisterol ve lumisterol gibi yan ürünler oluşur. Üretilmiş olan inaktif yan ürünler fazla güneşlenme sonucu neden D vitamini toksitesinin görülmediğini kanıtlamaktadır. Yapılan çalışmalarda vücudun farklı bölgelerinden alınmış olan UVB dozu ölçüldüğünde vücudun horizontal bölgelerinin (omuzun üst kısmı, ayak, baş) UVB ışığının %100'ünü aldığı ölçülüp vertikal bölgelerin (bacaklar, omuzlar, gövde) UVB ışığın %30-60'ını aldığı ölçülmüştür. Alınan radyasyon miktarı aynı zamanda coğrafi konum, mevsim, hava kirliliği, camın arkasından güneşe maruziyet, vücut şekli, güneş kremi kullanımı, giyilen kıyafet ve postüre bağlıdır. Yapılmış olan bir çalışmada vücudun %6' sının haftalık 5' er dakika güneş ışığına maruz bırakılmasıyla vücutta yaklaşık 1000 U vitamin D sentezlendiğini belirtmektedir (3).

Güneş ışığından D3 vitamini üretimini etkileyen faktörler güneş ışığına maruz kalınan süre, uygun ultraviyole ışık, hangi paralelde yaşandığı, mevsim ve günün hangi saatinde olmaktadır. Güneş ışığına çok fazla maruz kalmak kanser riskini arttıracak için uzun süreli güneşlenme tavsiye edilmemektedir (4).

4.2. D Vitamini Sentezi

Kolesterol metabolizmasından üretilen pro-vitamin D (7-dehidro-kolestrol) D vitamininin (kolekalsiferol) prekürsörüdür. UVB radyasyon maruziyeti sonrası provitamin D' den unstabil previtamin D üretilir. Sonra D vitamini D vitamini bağlayan protein tarafından kan ile karaciğere taşınıp karaciğerde 25-hidroksilaz tarafından hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D' ye dönüştürülür. Bu molekül D vitamini bağlayıcı proteine bağlanır ve böbreğe taşınır. Böbrekte glomerüller tarafından filtreden geçirilir, transmembrandaki cubilin ve megalin proteinleri tarafından tutulur. 25(OH)D 1 α -hidroksilaz tarafından A halkasının 1. karbonundan hidroksillenir. Bu şekilde D vitaminin fonksiyonel ve aktif formu olan 1,25 dihidroksi-vitamin D (1,25(OH)2D) üretilmiş olur. 25(OH)D 1,25(OH)2D' nin aksine daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve en iyi D vitamini göstergesi olarak değerlendirilir (5, 6).

4.3. D Vitamini Regülasyonu

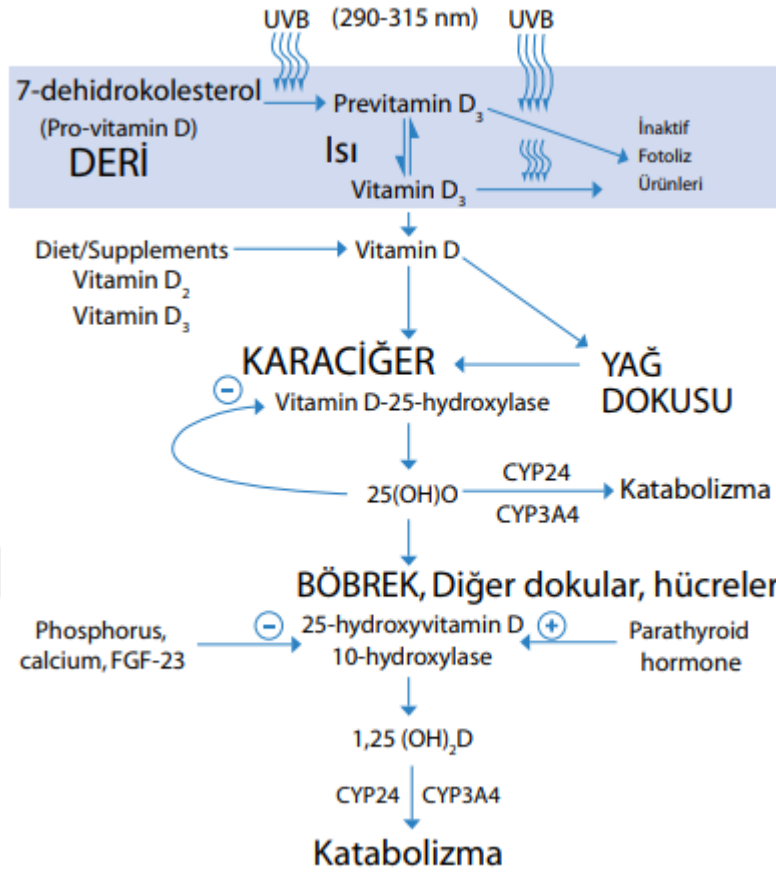
İnsanlarda serum kalsiyum konsantrasyonu 2,45-2,65 mmol/L gibi dar bir aralıkta tutulur. Kandaki kalsiyum düzeyi normalin altına düştüğünde kalsiyum seviyelerini normale çevirmek için bir dizi antihipokalsemik olay gerçekleşir. 1,25(OH)2D' nin ana hedef dokuları bağırsak, böbrek ve kemiktir. Böbreklerde 1,25(OH)2D kalsiyumun PTH'a bağlı tübüler reabsorbsiyonunu stimüle eder. PTH tek başına 25(OH)D' nin 1,25(OH)2D' ye dönüşümünü stimüle eder (5).

Bağırsakta 1,25(OH)2D kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D' ye dönüşümünden sorumlu olan enzim 25(OH)D-1 α -hidroksilaz (CYP27B1) aksivasyonu PTH tarafından stimüle edilip 1,25(OH)2D tarafından inhibe edilir. 1,25(OH)2D PTH'ı baskılar, paratiroid hücrelerin proliferasyonunu ve sekresyonunu inihbe eder ve hücre değişimine katılıp hücre proliferasyonunu inhibe eder. Seco-steroidden dolayı 1,25(OH)2D kalsiyum metabolizmasının regülasyonuna katılan potent hormondur. 1,25(OH)2D, 25(OH)D-24-hidroksilaz (CYP24A1) ekspresyonunu arttırarak anregüle 1,25(OH)2D aktivitesini ve hiperkalsemiyi engeller (19). 1,25(OH)2D sentezi PTH tarafından serumdaki kalsiyum değişimleri ile regüle edilir. Hipokalsemi PTH üretimini stimüle eder ki bu da 1,25(OH)2D sentezini stimüle etmektedir. Bu bileşik negatif feedback ile PTH seviyesini düşürür (5).

4.4. D Vitamini Metabolizması

Karaciğerde sentezlenen kolesterol 7-dehidro kolesterole dönüştürülüp deride UV ışın aracılığıyla 7-dehidrokolesterolden kolekalsiferol (D3) üretilmektedir. Kolekalsiferol (D3) vücutta sentezlenmenin dışında hayvansal besinlerden de alınır. Bitkisel besinlerden de D vitaminin farklı formu olan ergokalsiferol (D2) alınır. Kolekalsiferol (D3) ve ergokalsiferol (D3) ince bağırsak mukozasından emilip şilomikronlar tarafından karaciğere taşınır. Karaciğerde metabolizasyon gerçekleşir. D vitamini 25-hidroksilaz enzimi ile karaciğerin hepatosit mikrozomlarında hidroksillenerek 25(OH)D3 ve 25(OH)D2 oluşturulur. 25-hidroksilasyon basamağının %90' ı karaciğerde %10' u farklı dokularda meydana gelmektedir. Dolaşımda bulunan D vitamininin en büyük kısmı 25(OH)D olup 25(OH)D' nin yarı ömrü 20 gündür. Bu yüzden vücuttaki D vitamini düzeylerini öğrenmek

için ilk bakılan değer 25(OH)D' dir. 25(OH)D3 ve 25(OH)D2 ise böbrek proksimal tübüllerinde hidroksilaz enzimiyle hidroksillenerek 1,25(OH)D' ye dönüştürülür. Böbrek dışında kolon, prostat, meme ve makrofajlarda da 25(OH)D' nin 1,25(OH)D' ye dönüştürüldüğü basamak gerçekleşmektedir. 1-alfa hidroksilaz enziminin D vitamini sentezinde kritik bir rolü vardır (20). Parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesini regüle etmektedir. Serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinin azalması D vitamini sentezini arttırmaktadır, FGF-23 1,25(OH)2D üretimini baskılayıp 24-hidroksilaz enzimini aktive edip 1,25(OH)2D' yi inaktive etmektedir. 1,25(OH)D D vitamininin aktif formu olup bu aktif form serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ve PTH ile dengede tutulur. 25(OH)D nutrisyonel D vitamini düzeylerinde indikatör olarak en sık kullanılan metabolittir. D vitamini kas, karaciğer ve yağda depo edilmektedir. D vitamininin depo edilmeyen metabolitleri kana taşınır veya hepatositlerden glukuronizasyonla safra aracılığıyla bağırsağa gönderilip ileumdan geri emilir. Yapılan bir araştırmada hızlı kromatografik ayırım yöntemi kullanılarak D2 ve D3 vitaminlerinin aktif metabolitlerinin 1,25(OH)2D3, 24,25(OH)2D3, 1,25(OH)2D2, 25(OH)D3, 25(OH)D2 olduğu bulunmuştur. D2 vitamini ve metaboliti olan 25(OH)D2 çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve obezite ameliyatı sürecindeki D vitamini absorpsiyon kapasitesi hakkında bilgi vermektedir. D3 vitamin düzeyi UV ışın aracılığıyla sentezlenen D vitamini miktarı hakkında bilgi vermektedir (7, 21, 22). Şekil 4.1'de D vitamini, kalsiyum ve mineral metabolizması gösterilmiştir (23).



Şekil 4.1. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması (23)

4.5. Vücuttaki D Vitamini Düzeyine Yaşam Tarzının Etkisi

4.5.1. Kültürel etkilerin D vitamini düzeyine etkisi

Arap bölgesindeki bireylerin (Bahreyn, İran, Irak, Kuveyt, Umman, Katar, Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri) sağlığını etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler sedanter yaşam, sağlıksız beslenme ve çevresel faktörleri kapsamaktadır. Yeterli D vitamini almak üzerinde dünya çapında birçok limit vardır. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri yetersiz D vitamini süt ürünleri tüketimi, yüksek güneş koruma faktörleri, artan beden kütlesi ve deri pigmentasyonu gibi sebeplerle düşebilmektedir. Yapılan bir araştırmada 8 SPF'ye sahip güneş koruyucuların UVB ışınının %92.5' ini absorbe ettiğini, bunun da UVB radyasyonu ile ciltte üretilen D vitamini'nin %92.5 azalması anlamına geldiği belirtilmiştir. Kuveyt'te yapılan bir başka araştırma güneş kremi kullanımının D vitamini eksikliğine etki etmediğini göstermiştir (24).

Giyim tarzı, peçe takmak, uzun kollu giyim, ikamet edilen yer, kapalı mekan aktivitesi ve fiziksel aktivite yetersizliği D vitamini yetersizliğinin risk faktörleridir (24).

Gelişmiş ülkelerde teknoloji ve gelişimin bireylerin yaşam tarzı ve sağlık koşulları üzerinde negatif etkileri vardır. Teknoloji ve eğlence servisleri ev içi ve ev dışında yapılabilecek fiziksel aktiviteleri kısıtlamıştır. Arap bölgesinde ulaştırma hizmetleri de fiziksel aktivite seviyelerini düşürmüştür. Arap bölgesindeki bireylerde hipovitaminöz (25(OH)D < 30 ng/mL) yüksek prevalanslı olarak gözlenmektedir (27).

Tunuslu kadınlar üzerinde yapılan araştırmada multiparite, menopoz, peçe kullanımı ve diyetin D vitamini eksikliğinde risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışma diyetle veya besin takviyesi olarak D vitamini alınması ve yaşam tarzı değişikliği yapılması konusunda Tunuslu kadınlara yol gösterici olmuştur (24,27).

4.5.2. Güneşlenmenin D vitamini düzeyine etkisi

D vitamini eksikliği Kuzey Amerika, Avrupa ve Orta Doğu gibi farklı ülkelerde ve dünya çapında bir hastalıktır. Yüksek enlem ve uzun süre güneş ışığına maruz kalmasına rağmen Orta Doğu ülkelerinde D vitamini eksikliğinin majör sebebi yetersiz güneş ışığına maruz kalmaktır. Gelişmiş ülkelerde hipovitaminöz D'nin ana sebebi yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Suudi evli çiftler üzerinde yapılan araştırmada erkeklerin kadınlara göre güneş ışığına daha fazla maruz kaldığı gözlenmiştir. Arap bölgesinde sedanter yaşamın neticesinde güneş ışığına maruziyetin yetersiz olduğu gözlenmiştir. Güneşe maruziyet sonucunda ciltte D vitamini üretimini en fazla etkileyen faktör vücudun tamamını kaplayan giyim tarzıdır. Dolayısıyla Orta Doğu'da kültürel uygulamalar, kıyafet tarzı ve limitli açık hava aktivitesi limitli güneş ışığı maruziyetini etkileyen etkenlerdir (25,27).

4.5.3. Beslenme alışkanlıklarının D vitamini düzeyine etkisi

Orta Doğu popülasyonunda diyet faktörleri D vitamini eksikliğinde önemli role sahiptir. D vitamininden zengin besinler tüketmedikleri için bu durum D vitamini eksikliğinde risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Hindistan'da D vitamini takviyesi kullanımı konusunda bilinçsizlik görülmektedir. Suudi Arabistan'da Suudi Sağlık Bakanlığı tarafından

süt ürünleri tüketimi arttırılarak D vitamini eksikliği problemi çözülmeye çalışılmaktadır. Fakat Suudiler laktoz intoleransı nedeniyle süt ürünlerini fazla tüketememektedir ve ekmekte bulunan fitat gut hastalığından kalsiyum absorpsiyonunu azaltmaktadır. Orta Doğu'daki beslenme alışkanlıkları taze meyve sebze gibi sağlıklı yiyeceklerin tüketiminden kızarmış tavuk, hamburger gibi D vitamininden fakir sağlıksız yiyeceklere dönüşmüştür (25, 26).

4.5.4. Cinsiyet faktörünün D vitamini düzeyine etkisi

Orta Doğu'da erkekler kadınlara göre dışarıda daha fazla çalıştıkları için güneş ışığına daha uzun süre maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda kadınlarda (%70) erkeklere (%40) kıyasla daha fazla serum D vitamini eksikliği <25 nmol/L görülmektedir. Yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite, kullanılan ilaçlar ve cilt renginin farklı olmadığı kadın ve erkekler kıyaslanmış ve erkeklerin kadınlara göre daha açık kıyafetler giydiği saptanmıştır. Bu faktörün D vitamini seviyeleri üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur. Suudi çiftlerin beslenme alışkanlıklarının benzer olduğu; taze süt ve alkolsüz içecek tüketiminin erkeklerde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak kadın ve erkeklerde D vitamini seviyelerini giyim tarzı ve güneş maruziyetinin etkilediği belirtilmiştir (27).

Özet olarak D vitamini yetersizliği genç yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, günlük süt tüketiminin az olması, multivitamin/ D vitamini/ kalsiyum takviyesi kullanmama, hastalıklar, iç ve dış mekan aktivitesinin olmaması, günün %50-100'ünde güneş kremi kullanma, güneş ışığına az maruz olma, güneş ışığına kapalı kıyafetlerle çıkma faktörlerine bağlıdır (27, 28).

4.6. Yaşlanmanın D Vitamini Metabolizması ve Etkisi Üzerine Etkisi

4.6.1. İntestinal Kalsiyum Absorpsiyonu

1,25(OH)D' nin en önemli görevi intestinal kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu stimüle etmektir. Kalsiyum absorpsiyonu 60'lı yaşlara kadar stabildir, 60 yaşından sonra

düşmeye başlar. Kalsiyum absorpsiyonundaki düşüşün bir sebebi de 1,25(OH)D'ye olan intestinal rezistanstır (29).

4.6.2. Aktif D vitamininin renal olarak üretimi ve kalsiyum reabsorpsiyonu

Aktif 1,25(OH)2D regülasyonunda böbrek önemli rol oynar. Yaşlanmayla birlikte renal fonksiyonların azalmasıyla 1,25(OH)2D'nin de renal olarak üretimi azalır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar yaşlanmayla birlikte CYP27B1 aktivitesinin azaldığını CYP24A1 aktivitesinin arttığını bunların da 1,25(OH)2D'yi azalttığını ortaya koymuştur (29).

4.6.3 D Vitamininin iskelet sisteminde metabolizması ve aktivasyonu

Artan yaşla beraber D vitamininin eksikliği ve böbrek fonksiyonlarının azalması nedeniyle PTH konsantrasyonu artar. PTH konsantrasyonunun artması kortikal kemik kaybına ve osteoporoz prevalansında artışa neden olur. 1,25(OH)D lokal olarak kemik hücrelerindeki CYP27B1 aktivitesiyle kemikte üretilir. 1,25(OH)2D osteoklastik kemik resorpsiyonunu stimüle eder, osteoblast başkalaşımını artırır ve mineralizasyonu destekler. Bu yolla 1,25(OH)2D hem anabolik hem de katabolik kemik işleyişini etkiler. Bu etkilerin regülasyonu kalsiyum homeostazına bağlıdır (29).

Kemik ve kasta Vitamin D Reseptör (VDR) yaşlanmayla birlikte azalmaktadır, bu da kas iskelet sistemindeki 1,25(OH)2D aktivitesini azaltmaktadır. Kasta D vitamini eksikliği protein döngüsünü ve sonuç olarak kas atrofisini artırır (29).

4.6.4. Substrat eksikliği

1,25(OH)2D oluşumu için gerekli substrat olan 25(OH)D'nin eksikliği kalsiyum absorpsiyonunu ve 1,25(OH)2D'nin aktivitesini azaltır. İnsan üzerinde yapılan çalışmalar 25(OH)D serum seviyesi 10 nmol/L'nin altına düşmedikçe 25(OH)D konsantrasyonunun serum 1,25(OH)2D seviyesi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermektedir. D vitamini eksikliği nedeniyle kalsiyum absorpsiyonu azalmaktadır, azalmış kalsiyum seviyelerinin

dengelenmesi için paratiroid hormon salgısında artış meydana gelir. PTH direkt olarak osteoblastları bağlama kapasitesine sahiptir. PTH nükleer faktör kappa B ligandin (RANKL) reseptör aktivatörünün salımını stimüle eder; osteoprotegerinin (OPG) sekresyonunu inhibe eder. RANKL' ın RANK' a bağlanması osteoklast prekürsörlerinin yeni form osteoklasta dönüşümünü stimüle etmektedir, bu şekilde kemik rezorpsiyonu artmaktadır (6).

4.6.5. D vitamini, hücresel yaşlanma ve telomer biyolojisi

Aktif D vitamini hücre proliferasyonunun öncü regülatörü olan c-myc üzerinde down-regülasyon yaparak hücre döngüsünü durdurabilir. Buna ek olarak 1,25(OH)₂D hücre proliferasyonunu indirekt yollarla etkileyebilir. Örneğin D vitamini NF-kB yolağını inhibe eder. Transkripsiyon faktör olan NF-kB inflamasyon, stres yada yara gibi hücresel yanıtlar üzerinde önemli regülatör etkiye sahiptir ve kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet veya osteoporoz gibi yaşa bağlı gelişen hastalıklar tarafından kronik olarak aktive edilir (6).

D vitamini telomer biyolojisi üzerinden hücresel yaşlanmaya etki etmektedir. Telomerler linear kromozom uçlarının yıkımını önleyerek DNA zincirinin devamlılığını sağlamaktadır. Telomerlerin kısalması oksidatif stres, inflamasyon ve hücre proliferasyonuna bağlı olarak hızlanmaktadır. Lökositlerdeki kısa telomerlerin tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gibi kronik hastalıkların insidans artışında etkili olduğu gözlenmiş olmasına rağmen hala bu bağlantının kesinliği tartışmalıdır. 1,25(OH)₂D' nin inflamasyon ve hücre farklılaşması üzerine etkisi düşünüldüğünde 1,25(OH)₂D' nin eksikliğinin telomer kısalmasında ve genomik instabilite ile sonuçlanmasında payı olduğu kabul edilmiştir. Pre ve postmenapozal kadınlar üzerinde yapılan araştırmada 25(OH)D ile lökositlerdeki uzun telomer arasında yüksek korelasyon olduğu gözlenmiştir fakat bu gözlem orta yaş altı kadınlarda yapılmamıştır (6).

4.6.6. D Vitamini eksikliğinden korunma ve D Vitamini eksikliğinin tedavisi

Birçok kılavuz yaşlı bireylerin uygun dozda D vitamini takviyesi kullanmalarını önermektedir. Örneğin Tıp Enstitüsü 70 yaş üzerindeki bireylerin günlük 600 IU (15ug) ve 71 yaş üzerindeki bireylerin 800 IU (20 ug) D vitamini almasını önerir. Uluslararası

Osteoporoz Vakfı 65 yaş ve üzeri bireylerin günlük olarak 800-1000IU (20-25 ug) D vitamini almalarını önerir. Kılavuzlar obez, osteoporoz görülen, kısıtlı güneş ışığı alan ya da malabsorbsiyon görülen yaşlı bireylerde günlük D vitamini tüketiminin 2000 IU (50ug) üzeri dozlarda olmasını önermektedir. Her ay 50.000 IU üzerinde kolekalsiferol alımının vücutta kırık riskini arttırdığı yapılan 3 çalışmada gözlenmiştir. Kırık riskindeki artışın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nedeninin pik yapmış 25(OH)D konsantrasyonu olduğu düşünülmektedir (6).

4.6.7. Yaşlanmaya bağlı kas değişimi

4.6.7.1. Doku düzeyindeki değişim

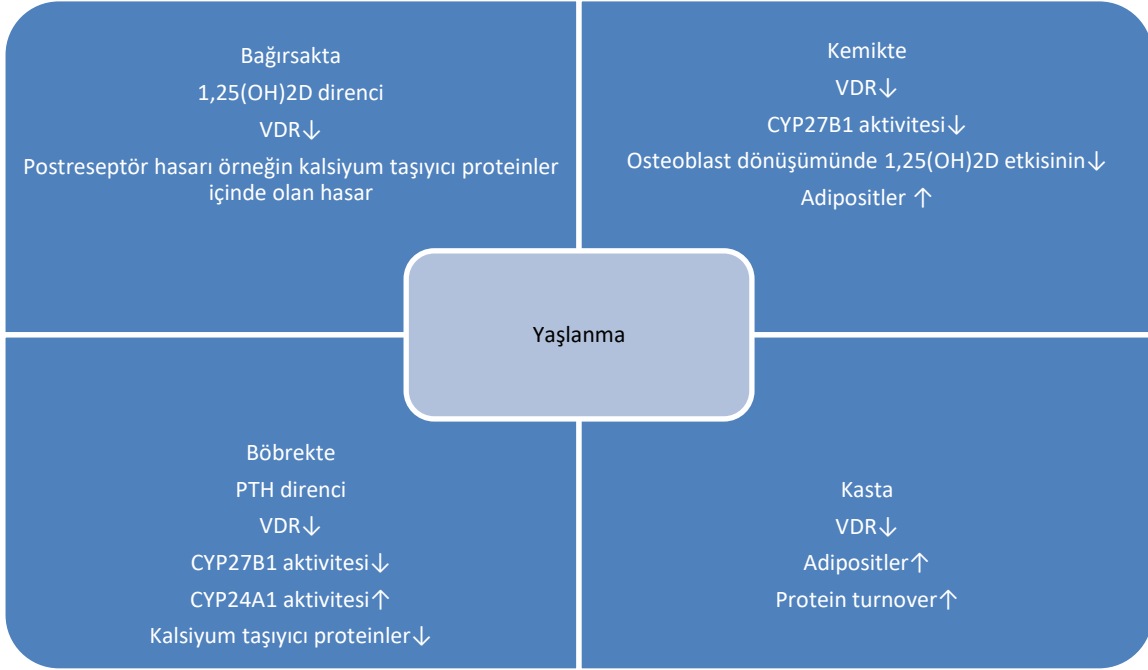
Tip 1 liflerin kontraksiyon süresi ve vücutta üretimi yavaştır fakat vücutta kalış süresi uzundur; bu yüzden “dayanıklı” lif olarak tanımlanır. Tip 2 lifler tam tersine hızlı kontraksiyon gösterirler, vücutta hızlı üretilirler ve kısa dayanıklılık gösterirler (dakikalar). Tip 2 lifler düşmeleri önlemede ‘ilk cevapçı’lardır (6).

Yaşlanmayla birlikte kas liflerinde azalma görülür, fakat tip 2 liflerin yıkımı tip 1 liflerden daha fazladır. Yaşlı ve orta yaşlılarda fraksiyonel sentez hızı gençlerin yarısı kadardır. Mitokondrial ATP üretimindeki yaşlanmaya bağlı düşüş fraksiyonel sentez oranındaki düşüşe etki etmektedir (6).

4.6.7.2. Klinik sonuçlar

Yaşlanmayla birlikte kas kitlesinde (50 yaşından sonra her 10 senede yaklaşık 2 kg) azalma olmakla birlikte kas kuvvetinde daha da yüksek düşüş olur. Goodpaster ve arkadaşları 70 yaş üstü bireylerde 3 sene boyunca bacak kitlesinde ve diz ekstensor kuvvetindeki değişiklikleri gözlemlemiştir. Kas kitlesinin her yıl %1; diz kuvvetinin %3 azaldığını gözlemlemiştir. Bu ölçümler Afrikalı-Amerikan kadın ve erkeklerde de benzerdir (6, 30). Yaşlanmanın D vitamini üzerine metabolik etkisi Tablo 4.1. de sunulmuştur (30).

Tablo 4.1. Yaşlanmanın D vitamini üzerine metabolik etkisi (30)



4.6.8. D Vitamini ve kas

4.6.8.1. Fizyoloji

D vitamini eksikliğinin kas ağrısı ve aşırı yorgunlukla ilişkili olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği olan yetişkinlerin kas biyopsisinde tip 2 kas liflerinde atrofi olduğu gözlenmiştir. D vitamini reseptörlerinin (VDR) kas dokusunda bulunduğu tespit edilmiştir. Yaşlanmayla birlikte VDR'lerin sayısının azaldığı gözlenmiştir. Yapılmış çalışmalar D vitamini takviyelerinin kasta VDR sayısını artırdığını belirtmektedir. Bu çalışmada serum 25(OH)D seviyesi 46 nmol/L altında olan 21 adet yaşlı kadın günlük 4000 IU D3 vitamini ile tedavi altına alınmıştır. Plasebo ile kıyaslandığında tip 2 kas liflerinin intramiyonükleer VDR'lerinde belirgin bir artış görülürken tip 1 kas liflerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir (31).

4.6.8.2. Kas performansı

D vitamininin kas gücü, kitlesi ve kuvveti üzerinde etkisiz olduğu yapılan birçok çalışmada gözlenmiştir. 25(OH)D seviyesi 25-30 nmol/L' den düşük olan yaşlı bireylerde D vitamini takviyesinin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (31).

4.6.8.3. Denge

77 yaşındaki 242 kişi üzerinde Pfeifer ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada günlük 800 IU D3 vitamini alanlar ile plasebo grup karşılaştırıldığında D vitamini alanların vücut dengelerinde artış olduğu gözlenmiştir . Katılımcıların serum 25(OH)D seviyeleri 55 nmol/l' nin altındadır. D vitamini alanlara ve plasebo gruptakilere kalsiyum takviyesi de verilmiştir. Kalsiyum takviyesinin de çalışmayı etkilediği düşünülebilir. Cangussu ve arkadaşları 25(OH)D seviyesi 37,5 nmol/L altında olan 160 Brezilyalı kadın üzerinde yapmış olduğu deneyde 1,000 IU D3 vitamini verilenlerle plasebo grubu karşılaştırdığında D vitamini takviyesi alanların vücut dengelerinde artış olduğunu gözlemlemiştir. Her iki deneyde de D vitamininin denge üzerinde benzer etkileri olduğu kanıtlanmıştır (31).

4.6.8.4. Düşmeler

Broe ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada D vitamini takviyesi kullananlarda kullanmayanlara göre düşme riskinin %27 oranında azaldığı yayınlanmıştır. Günlük olarak 700-1000 IU dozunda D vitamini verilenlerde düşme oranının %34 oranında azaldığı gözlenmiştir. Günlük olarak 200-600 IU dozunda D vitamini verilenlerde düşme oranında belirgin bir düşüş olmadığı gözlenmiştir. Yüksek dozla yapılan çalışmalar tedavi boyunca serumdaki 25(OH)D seviyesinin en az 60 nmol/L olması gerektiğini belirtmiştir. Tıp Enstitüsü aynı verileri kullandığında doza bağlı olumlu bir sonuç çıkmadığını ve D vitamininin düşmeler üzerinde etkisinin minimal olduğunu göstermektedir. Bu konu hakkında başka çalışmalar da yapılmıştır. Usi-Rasi ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada iki yıl boyunca günlük 800 IU D3 vitamini tedavisinin düşme riski üzerine etkisi olmadığını göstermiştir. Buna karşın Cangussu ve arkadaşları 50-65 yaş arası 160 Brezilyalı kadın üzerinde yapmış olduğu çalışmada günlük 1000 IU D3 vitamini ile yapılan tedavide düşmelerin azaldığını belirtmiştir. Bu çalışmada serum 25(OH)D' nin başlangıç seviyesi 37 nmol' dür (32).

Yüksek doz ile ilgili yapılan çalışmalar da bulunmaktadır. Sanders et al. 70 yaş üzerindeki 2,256 kadın üzerinde yaptığı çalışmada 4 yıl boyunca gözlemlemekte olduğu

kadınlara 500,000 IU dozunda D3 vitamini vermiş olup düşme riskinin plasebo gruba göre azaldığını belirtmiştir (31).

Yapılan çalışmalar neticesinde günlük 800-1,000 IU D vitamini kullanımının düşmeler üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (31, 32).

4.6.9. Sonuçlar

Düşük serum 25(OH)D seviyesine sahip (<25-40 nmol/L) yaşlı bireylerde D vitamini takviyesi kullanımının kas performansını artırıp düşme riskini azalttığı belirtilmiştir. D vitamini takviyesinin dengeye kıyasla kas gücü üzerinde daha büyük etkisi vardır. Günlük 800-1,000 IU dozunda D vitamini takviyesinin D vitamini yetersizliği bulunan yaşlı bireylerin düşme riskini azalttığı gözlenmiştir. Orta dozla yapılmış olan çalışmalarda serum 25(OH)D seviyelerinin 60 nmol/L ve üzerine ulaştığı gözlenmiştir. Düşük dozların etkisiz olduğu ve yüksek dozların düşme riskini artırdığı belirtilmiştir (33).

4.7. Gebelik ile D Vitamini Arasındaki İlişki

Hamilelik süresince maternal metabolizma fetüsün sağlıklı gelişimini sağlamak için multiple değişim geçirir. Hamilelik boyunca maternal ve fetal D vitamini seviyelerinin optimal düzeyde tutulması için ek destek kullanımı önemlidir (34).

Gestasyonel D vitamini metabolizma adaptasyonlarının fizyolojik karakteristiği maternal kanda 1,25(OH)2D artışını içermektedir. Gestasyonda serum 1,25(OH)2D seviyeleri öncelikle artış gösterip en yüksek seviyeler 3. trimesterde ölçülür. Gebelikte indüklenen 1,25(OH)2D artışı kullanılabilir 25(OH)D substrat varlığına da bağlı olabilir. Aktif 1,25(OH)2D' nin renal üretimi artar ve maternal renal 1 α -hidroksilaz gestasyonun ilk haftalarında upregüle edilir. Hollis ve Wagner artmış renal üretimin kalsiyum, fosfor ve PTH gibi klasik regülatörlerin feedback kontrol mekanizmasından ayrık olduğunu belirtmişlerdir. Erken gebelikte artmış 1,25(OH)2D seviyeleri PTH seviyelerindeki artıştan önce gözlenir, bu basamakta PTH'ın maternal renal 1 α -hidroksilazın majör regülatörü olarak nitelendirilemeyeceği düşünülmektedir. Suprafizyolojik 1,25(OH)2D konsantrasyonları kalsitonin tarafından sağlanmıştır; bunun da kalsiyum seviyelerinden bağımsız olarak renal

1 α -hidroksilaz gen ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmektedir. Paratiroid hormonuna bağlı protein (PTHrP), estradiol, prolaktin ve plasental laktojen gibi hamileliğe bağlı hormon konsantrasyonları üçüncü trimesterde artar ve aynı zamanda maternal renal 1 α -hidroksilazı aktive edebilir. Özellikle CYP24A1 geni hamilelik boyunca plasentada hipermetiledir. 24-hidroksilaz ekspresyon ve aktivitesindeki düşüşler plasental 1,25(OH)2D degradasyonunu minimize edebilir. 1,25(OH)2D' nin plasenta ve diğer ekstra kaynaklardan lokal üretimi sistemik maternal 1,25(OH)2D plazma seviyelerinde artışa neden olabilir (34).

1,25(OH)2D'nin fetal sirkülasyondaki kökeni ve rolü şimdiye kadar tam bilinmemektedir. Fetal böbreklerde 1 α -hidroksilaz ekspresyonunun fetüsteki 1,25(OH)2D üretiminin potansiyeli olduğu düşünülmektedir. Kanda 3 haftadan daha uzun süre yarılanma ömrüne sahip olan 25(OH)D seviyeleri maternal süreçte D vitamini seviyelerini ve neonatal D vitamini seviyelerini ölçmede faydalı bulunmuştur (35).

Dünya genelinde farklı popülasyonlarda hamile kadınlarda D vitamini düzeyleri incelendiğinde yapılan çalışmalar D vitamini yetersizliğinin yüksek prevalanslı olduğunu göstermiştir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda multi etnik İsveç kohortlu çalışmada %10, İngiliz kohortlu çalışmada %35, Alman kohortlu çalışmada popülasyonun yaklaşık yarısında D vitamininin yetersiz seviyede olduğu ölçülmüştür. Hollanda'da yapılan bir çalışmada orta-gestasyon ve fetal kan ölçümlerinde maternal 25(OH)D seviyeleri incelenmiş olup ciddi anlamda D vitamini eksikliği %21 oranında anne-bebek çiftlerinde gözlenmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda %15-%35 oranında Avustralya'da, %50'den fazla Kuzey Amerika'daki gebelerde D vitamini yetersiz seviyeleri gözlenmiştir. Katar, Nijerya ve İran gibi düşük enlemde yaşayan popülasyonlarda buldukları enlemle bağlantılı olarak gebelik süresince daha yüksek prevalanslı D vitamini yetersizliği gözlenmiştir. Sonuçlar arasında karşılaştırma yapmak doğru değildir çünkü ölçümlerin hamileliğin hangi döneminde yapıldığı değişkenlik göstermektedir. Dahası cilt rengi, güneşlenme alışkanlıkları, diyet ve diğer faktörler gibi sosyal ve kültürel durumlar bölgeden bölgeye değişkenlik göstermektedir. En önemlisi yapılan birçok çalışma D vitamini yetersizliği ile gebelikte başlayan komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu göstermiştir (36, 37).

4.8. D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

4.8.1. Genetik faktörler

CYP2R1 esas hepatik 25-hidroksilaz enzimi olup D vitamininin hidroksillenecek 25-hidroksivitamin D' ye [25(OH)D] dönüşümünden sorumludur. 25(OH)D D vitamininin dolaşımdaki majör metaboliti olup D vitamini düzeyini etkilemektedir. CYP27B1 tarafından böbrekte 25(OH)D'nin 1 α -hidroksilasyonu D vitamininin tamamen aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksivitamin D'yi (1,25(OH)₂D) meydana getirir. CYP2R1' in genetik polimorfizmi bireylerin dolaşımdaki 25(OH)D miktarını etkiler. CYP2R1'in inaktivasyonuna neden olan mutasyonlar D vitamininin 25-hidroksilasyonunun bozulmasına ve bunun sonucunda D vitamini eksikliği ve raşitizme sebep olurlar (13).

4.8.2. İlerleyen yaş

İlerleyen yaşla birlikte vücut kompozisyonu daha fazla yağ ve daha az kas kitlesi olmak üzere değişmektedir. Adipoz doku miktarı 25(OH)D konsantrasyonuna bağlıdır. Yaşla birlikte artan ilaç kullanımı vücutta 25(OH)D konsantrasyonunu etkilemektedir. Antikonvülzan ve rifampisin gibi ilaçlar nükleer steroid ksenobiyotik reseptörlerini aktive eder, bu şekilde 1,25(OH)D üretiminden ve degradasyonundan sorumlu enzimi regüle eder. Loop diüretikleri, glukokortikoidler ve statinler gibi ilaçların da 25(OH)D konsantrasyonunu düşürdüğü görülmüştür (38).

4.8.3. Beslenme

Birçok insan D vitamini içeren besinleri (yumurta, yağlı balık, kırmızı et, süt ürünleri, mantar) yeterince tüketmemektedir. Avrupa'nın Kuzey' i hariç Amerika' da yaygın tüketilen D vitamini takviyeleri nedeniyle D vitamini düzeyi Amerika' da Avrupa' dan daha yüksektir. Avrupa verilerine göre benzer yemek tiplerindeki D vitamini düzeyleri Tablo 4.2. 'de sunulmuştur (mcg/100 g) (38).

Tablo 4.2. Avrupa verilerine göre benzer yemek tiplerindeki D vitamini düzeyleri (mcg/100 g) (38).

| Yemek Grubu | Yemek | D vitamini düzeyi Total µg/100g |
|-------------------------|--|--|
| Balık | Uskumru (çiğ,ızgara,füme) | 3,5-12,8 |
| | Uskumru (konserve) | 3,2-7,4 |
| | Sardalya (konserve) | 3,3-10,8 |
| | Somon (füme) | 3,7-11,0 |
| | Somon (işlenmiş) | 4,7-11,3 |
| | Alabalık (füme) | 3,8-7,4 |
| | Alabalık (işlenmiş) | 4,36-7,9 |
| Süt ve Süt Ürünleri | Süt (farklı yağ içerikli) | 0,01-1,4 |
| | Süt ürünleri (yoğurt, pudding, çikolatalı süt, peynir) | 0,1-1,2 |
| Yumurta | Yumurta, bütün, çiğ | 0,8-3,2 |
| Yağ | Margarin | 7,0-8,4 |
| | Tereyağı | 0,9-12 |
| Ekmek ve Hamur | Ekmek | 0,1 |
| | Makarna ve noodle | 0,1-0,2 |
| | Hamur işi | 0,25-55 |
| Takviye besinler | Bebek besini, çerez, atıştırmalıklar | 0,2-1190 |
| | Tahıl içeren içecekler | 0,1-0,5 |
| Süt içermeyen içecekler | Vejeteryan kremler | 0,1-0,5 |
| | Meyve suyu | 0,5 |
| Et | Tavuk | 0,1-0,63 |
| | Domuz (çiğ) | 0,1-0,63 |
| | Kuzu (çiğ) | 0,1-0,4 |

4.8.4. Yetersiz güneş ışığı maruziyeti

D vitamini esas olarak güneş ışığından alınmaktadır. Güneş ışığı vücutta endojen olarak cildin ultraviyole B (UV-B, 280-315 nm) radyasyon aracılığıyla fotokimyasal dönüşümü stimüle edip 7-dehidrokolesterolün D vitaminine dönüşümünü sağlar. Batı ülkelerinde D vitamini üretimi için günlük 15 dakika güneş ışığına maruz kalmanın yeterli olduğu belirtilmektedir. Fakat D vitamini üretimi güneş ışığı dışında etnik köken, yaş, giyim tarzı, bireysel yaşam tarzı, ekolojik faktörler, coğrafik enlem, mevsim, günün hangi saatinde bulunduğu, ozon seviyesi ve bulut miktarı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Sonuç olarak D vitamini üretimi radyasyon miktarı ve deri pigmentasyonu ile belirlenmektedir. Deri pigmentasyonu epidermal keratinositlerdeki melanin miktarına bağlıdır. Melanin DNA hasarını azaltmak için ultraviyole radyasyonu absorbe ederek etkili bir güneş kremi gibi davranmaktadır. Aynı coğrafyada yaşayan bireylerde koyu ten rengine sahip olanlar açık ten rengine sahip olanlara göre daha düşük D vitaminine sahiplerdir (39).

4.8.5. Diğer faktörler

Yapılan çalışmalarda kadınlarda erkeklere oranla serum 25(OH)D seviyelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeninin Müslüman kadınların giyim tarzının erkeklere göre daha kapalı olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Dünya genelinde hamile kadınlarda D vitamini eksikliği oldukça yaygın görülen bir problemdir. Hamilelik sırasında hamileliğin üçüncü trimestrinde meydana gelen iskelet gelişimi nedeniyle maternal kalsiyumun belirgin şekilde artırılması gerekmektedir. Laktasyon sırasında prolaktin kalsiyum homeostazını direkt ve dolaylı olarak renal 1,25(OH)2D üretimini artırarak etkilemektedir. Östrojen kaybı post menopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu artırır, kalsiyum absorpsiyonunu azaltır ve üriner kalsiyum kaybını artırarak kalsiyum seviyelerini etkiler. Postmenopozal kadınlarda düşük östrojen seviyesi serum 1,25(OH)2D seviyesini düşürür fakat ovariectomi serum 1,25(OH)2D seviyesini düşürmemektedir. Tam tersine genç kadınlarda ooforectomi intestinal kalsiyum absorpsiyonunu indükleyerek 1,25(OH)2D seviyesini düşürür ve bu durum östrojen replasmanı ile tersine çevrilir. Obezlerde D vitamini seviyelerinin düşük görülme sebebi D vitamininin yağda çözünen vitamin grubundan olması nedeniyle D

vitamininin bu insanların yağ dokularında bağlı kalarak kan dolaşımına katılamaması olarak gösterilmektedir (8, 37).

Kortikosteroidler, fenitoinler, fenobarbitaller, kolesterol düşürücü ilaçlar gibi bazı ilaçların ve Crohn, Çölyak, kistik fibrozis gibi hastalıkların da D vitamini eksikliğine yol açtığı gözlenmiştir. Glukokortikoid tarafından indüklenen D vitamini aktivasyonuna intestinal rezistans oluşturan kortikosteroid tedavisi serum 1,25(OH)2D ve kalsiyum absorpsiyonunu baskılamaktadır. Hipotiroidizmin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırırken hipertiroidizmin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azalttığı gözlenmiştir. Tiroid hormonunun bu etkisi indirekt olup CYP27B1 gen ekspresyonu transkripsiyonel olarak engellenerek gerçekleşmektedir (8). D Vitamini eksikliğinin nedenleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir (6).

Tablo 4.3. D Vitamini eksikliğinin nedenleri (6).

| | |
|-------------------------------|--|
| Kadın cinsiyet | |
| Hamilelik | |
| Güneş ışığına az maruz kalmak | Dışarıda az vakit geçirmek, hareket azlığı, fazla güneş kremi kullanımı, kapalı kıyafetler |
| Düşük UV radyasyon seviyesi | Yüksek rakım, kış mevsimi |
| Bronz ten rengi | |
| Yetersiz beslenme | Kısıtlı besin, besin desteği kullanmamak, |
| Malabsorbsiyon sendromu | Örneğin: kısa bağırsak sendromu, kistik fibrozis, çölyak hastalığı |
| Obezite | |
| İlaçlar | Antikonvülsanlar, glukokortikoidler, loop diüretikleri ve statinler |

4.9. Vücutta D Vitamini Düzeyini Etkileyen Vitamin ve Mineraller

4.9.1. D Vitamini kalsiyum ilişkisi

D vitamini ve metabolitleri tüm vücutta endokrin sistem aracılığıyla kalsiyum homeostazını kontrol eder. Bu hormonal kontrolün amacı serum kalsiyum seviyelerini regüle etmektir. Bu regülasyonun kontrolü bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid hormon gibi organlar tarafından gerçekleştirilir. Endokrin hormon olan D vitamininin, 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)2D)' nin üretimi diyetle kalsiyum alınması ve büyüme, yaşlanma ve menopoz gibi fizyolojik durumlarla regüle edilir. 1,25(OH)2D' nin büyüme boyunca esas rolü intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırarak kemik mineralizasyonunda kalsiyumu etkin hale getirmektir. D vitamininin böbrek ve kemik üzerinde spesifik etkileri mevcuttur (8, 10, 40).

D vitamini takviyelerinden farklı olarak kalsiyum takviyesi verildiğinde kemik mineral dansitesinde %1 artış olduğu gözlenmiştir. Bu değişiklik 1 yıllık kalsiyum takviyesi kullanımında gözlenmiş olup uzun süreli kalsiyum kullanımında herhangi bir artış gözlenmemiştir. Kalsiyum hakkında yapılan karşılaştırmalı meta-analizlerde monoterapi ile kalsiyum ya da D vitamini ile birlikte kalsiyum verilmiş olup kemik mineral dansitesinde kalsiyuma D vitamini de eklendiğinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Böylelikle plasebo (21 denek) ve kalsiyuma D vitamini eklenmiş grup (7 denek) (%1.1 (0.2-2.1) gelişme gözlenmiştir) ile kıyaslandığında kalsiyumun tek başına uygulandığı deneklerin omurgalarının kemik mineral dansitesinde %1.3 (0.8-1.7) gelişme görülmüştür. Femoral boyunda sonuçlar birbirine benzer çıkmıştır (41, 42).

4.9.2. D Vitamini fosfor ilişkisi

1 α ,25(OH)2D3 osteoblastlar üzerine direkt etki ederek ekstraselüler matriks proteinlerinin (kollajen tip I, osteopontin, osteokalsin, matriks Gla protein) üretiminin kontrolüne katılmaktadır ve fosfat mineralini depolamayı sağlayan alkalın fosfataz enzimini

aktive etmektedir. D vitamininin başkalaşım ve mineralizasyon üzerine pozitif etkileri yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ' ün etkisi osteoblastın bulunduğu başkalaşım evresine, geçiş sayısına, donörün yaşına ve ekstraselüler kalsiyuma bağlıdır (43).

Kemik mineralizasyonu iyi düzenlenmiş çoklu basamak içeren bir süreçtir. Osteoblastların, kondrositlerin ve odonoblastların ilk olarak kendi ekstraselüler matrikslerini hidroksipatit (HA) kristallerini nano boyutta ekstraselüler matriks veziküllerine (EV) dönüştürdüğü bilinmektedir. İkinci fazda hidroksipatitler (HA) veziküllerden dışa yayılarak ekstraselüler matriks minerallerini arttırmaktadır. İki fazlı süreç her fazın regülasyon dengesine bağlı olarak gelişmektedir. İlk fazda kalsiyum ekstraselüler veziküllerle hücre membranından alınır. Bu olay kalsiyum bağlayıcı asidik fosfolipidler ve kalsiyum bağlayıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşir. Veziküllerdeki fosfat konsantrasyonu alkalın fosfataz gibi fosfohidrolazlarla regüle edilir. Kalsiyum ve fosfatın çözünebilir yapıları artış gösterdiğinde mineral birikintileri ekstraselüler veziküllerin içine girer ve önceden oluşmuş HA kristallerinin salımıyla ikinci faz başlar. Ekstraselüler matriks içindeki HA kristallerinin iki fazlı oluşumu ve birikintisi mineralizasyon inhibitörleri ve promotörler aracılığıyla dengelenir. Alkalın fosfataz (ALP) önemli bir promotördür. Kemiğe özgü fosfataz olan PHOSPHO1 fosfatın ekstraselüler veziküllere biriktirilmesinde promotör olarak görev alır (43).

4.10. D Vitamini Eksikliğinin Hastalıklar Üzerine Etkisi

4.10.1. Osteoartrit

Osteoartrit dünya genelinde artrit çeşitleri içinde en yaygın görülen ve sonucunda hızlıca sakatlığa neden olabilen bir hastalıktır. Dünya çapında 60 yaş üzerindeki kadınların %18' i ve erkeklerin %9,6'sı semptomatik osteoartrit hastası olup, bunların çeyreği günlük fiziksel aktivitesini gerçekleştiremeyecek durumdadır. 2050 yılına kadar 130 milyon insanın osteoartrit hastası olacağı öngörülmektedir (11).

Osteoartritin patolojisi subkondral kemiğin yeniden yapılanması, sinoviyal inflamasyon ve artiküler kıkırdak kaybı gibi birçok faktöre bağlıdır. Obezite osteoartrit için değiştirilebilir bir etkidir. Obezite, diyabet ve metabolik sendrom direkt olarak osteoartrit

gelişimini etkilemektedir. Metabolik osteoartrit fenotipi adipokinez, hiperglisemi ve endokrin dengesizlik nedenlerine bağlanabilir. Güncel osteoartrit tedavileri limitli olup semptomlara bağlı olarak sınırlıdır. Osteoartrit Araştırma Derneği'nin uluslararası kılavuzları obezler ve fazla kilolulara egzersizi ve kilo vermeyi tavsiye etmektedir fakat klinik uygulamalarda bu tavsiyelerin uygulanabilirliği düşüktür (11).

D vitamininin birçok biyolojik etkisi olmasının yanında esas fonksiyonu kemik metabolizmasının regülasyonu ve kalsiyum homeostazının sağlanmasıdır. D vitamininin majör aktivitesi D vitamini reseptörlerine yüksek afiniteyle bağlanan, gen ekspresyonunu regüle eden nükleer reseptörlerin altfamilyası aracılığıyla gerçekleşir (11).

D vitamininin mineral homeostazının regülasyonundaki ve kemik metabolizmasındaki majör rolü VDR aracılığıyla gerçekleştirilir. Yetersiz D vitamini seviyelerinde kemik onarımı gerçekleştirilemeyip osteoartritin patofizyolojik süreci ve hastalıkta inflamasyon gelişimi etkilenmektedir. D vitamininin inflamasyon ve sitokin sentezini etkilediği düşünülmektedir. Dahası yapılan çalışmalar D vitamini takviyesinin kas gücünü arttırmada faydalı olduğunu göstermiş olup bu durum osteoartrit tedavisinde faydalı olabilir (11).

Gözlemsel çalışmaların sonucuna göre D vitamini eksikliği ile kartilaj kaybı ve osteoartrit gelişiminin bağlantılı olduğu görülmüştür. Tıp Enstitüsü ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) osteoartritli dize sahip hastalarda 50nmol üzeri D vitamini kullanımında yapısal ve fonksiyonel belirgin olumlu sonuçlar alındığını yayınlamıştır. Diğer organizasyonlara göre ise serum 25(OH)D düzeyi 75 nmol/L olmalıdır. Düşük D vitamini düzeyinin inflamatuvar koşullarının sebebinin VDR disregülasyonu olduğu sanılmaktadır (11).

4.10.2. Sjögren sendromu

Güneş ışığı etkisi sonucu D vitamini immün sistem hücreleri üzerinde büyümeyi, metabolik süreci, değişimi, yıkımı, yeniden üretimi ve regülasyonu yönetmektedir. Bu konsept T lenfositlerindeki VDR' nin keşfinden beri kabul edilmektedir. Güneş ışığı kalsitriol seviyelerini arttırıp T lenfosit regülasyonunu mümkün kılarak otoimmün

hastalıklara karşı koruyucu rol üstlenir. D vitamininin otoimmün hastalıkların gelişiminde rol almasının merkezinde T lenfositlerinin regülasyonu yer almaktadır ve bu hücrelerin immünoreaktivite durumu birçok otoimmün hastalığın başlamasına neden olmaktadır. Antijen sunucu hücreler (APC) de otoimmün hastalık gelişiminde etkilidir. Bu hücrelerin kalsitriol salgıladığı ve D vitamini üretiminde parakrinal rolü olduğu kanıtlanmıştır (44).

Birçok çalışma otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliğinin yüksek prevalanslı olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda D vitamininin otoimmün sistem üzerinde koruyucu etkisi gösterilmektedir fakat bu fonksiyonu hala tartışmalıdır. Birkaç çalışma D vitamininin Sjögren Sendromlu hastalar üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalardaki veriler düşük D vitamini seviyesinin Sjögren Sendromlu hastalarının patojenezinde etkisi olduğunu göstermektedir. Sjögren Sendromlu hastalarda gözlenen düşük D vitamini düzeyleri lenfoma ya da nöropati gibi ekstra-glandüler bulguları beraberinde getirmiştir. Bu da normal D vitamini düzeylerinin Sjögren Sendromlu hastalarda faydalı olduğunu göstermektedir (44).

4.10.3. Diabetes Mellitus

Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalara göre D vitamini eksikliğinin düşük insülin salımı, insülin rezistansı ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar $1\alpha,26$ -dihidroksi D₃ ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)' ün insülin salımı için pankreas β hücrelerini stimüle ettiğini göstermektedir. D vitamini eksikliği ile insülin rezistansı arasındaki ilişki, D vitamini eksikliğinde artan inflamatuvar markerlar gibi, inflamasyon ile pekiştirilebilir. D vitamini üzerindeki genetik polimorfizm sonucu ilgili genler bozulmuş glisemik kontrol ve tip 2 diyabete sebep olabilirler. Epidemiyolojik çalışmalar düşük serum $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ konsantrasyonunun artmış metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum kilo artışıyla da ilişkilendirilebilir (45).

4.10.3.1. Patofizyolojik durum

D vitamini reseptörlerinin (VDR) birçok organdaki varlığı ispat edilmiş olup bu durum D vitamini metabolitlerinin ekstraskeletal sistem üzerinde birçok etkisi olduğunu

ileri sürmektedir. VDR pankreatik β -hücrelerinde bulunmaktadır. Hayvanlardaki kültür besiyerine 1,25(OH)₂D₃ eklendikten sonra pankreatik isletlerin stimülasyonu ile insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir. Artmış olan sekresyonunun sebebinin aynı zamanda artmış intraselüler kalsiyum olduğu düşünülmektedir. Bu hücreler içindeki kalbindinin (kalsiyum bağlayıcı proteinler) varlığı kalsiyumun mediyatör olduğunu göstermektedir. D vitaminin aktif metabolitinin β -hücre büyümesi ve farklılaşmasını modüle ettiği düşünülmektedir. D vitamini eksikliği ikincil hiperparatiroidizm ve glukoz intoleransına yol açabilen yüksek paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonuna sebep olmaktadır. D vitamini eksikliği artmış inflamasyon markerlarla ilişkilendirildiğinden beri D vitamini eksikliği ve insülin rezistansı (IR) arasındaki ilişki inflamasyonla pekiştirilebilir. Fakat randomize yapılan bir çalışmaya göre D vitamini ve C-reaktif protein arasında bir ilişki bulunamamıştır (45).

Bir başka çalışmada da bozuk VDR'ye sahip farelerde diyabette artış gözlenmemiştir. İnaktif VDR' ye (AF2 mutasyonlu) sahip farelerin normal glukoz homeostazına ve kalsiyum-laktoz ile zenginleştirilmiş diyet ile normal serum kalsiyum seviyeleri sürüldüğü sürece normal kemik mineralizasyonuna sahip oldukları gözlenmiştir. D vitamini reseptöründe veya D vitamini bağlayıcı proteinlerin (DBP) genetik polimorfizmi tip 2 diabetes mellitusa sebep olabilir. Japonlarda D vitamini bağlayıcı protein (DBP) polimorfizm 1S ve 2 plazma insülin yüksekliğiyle ilişkilendirilmektedir. Tip 2 diabetes mellitus bir çalışmada 1S/2 genotipiyle ilişkilendirilirken diğer çalışmada böyle bir bağlantı kurulamamıştır. VDR Bsm bb genotipi insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiştir fakat tam tersi BB taşıyıcıları yüksek beden kitle indeksine (BMI) eğilim göstermektedir. Genç erkeklerde VDR Bsm BB genotipi yüksek glukoz açlığı ile ilişkilendirilmektedir (45).

4.10.3.2. Randomize klinik deneyler

D vitamini düzeyleri ve glisemik sonuçlar arasındaki epidemiyolojik çalışmaların ilişkisi randomize iki taraflı bilinmeyen klinik çalışma ile kanıtlanarak onaylanmalıdır. Normal popülasyon, bozulmuş glukoz açlığı ve/veya bozuk glukoz toleransı olan ve T2DM'li insanlar üzerinde 30'dan fazla klinik çalışma yapılmıştır. Birçok çalışma bu popülasyonların karışımını içermektedir. Bu çalışmalardaki sonuç kriterleri açlık glukozu, açlık insülini, HbA1c, homeostatik model değerlendirmesi (HOMA) β (20 x açlık

insülini/açlık glukoz-3.5), insülin sekresyonu (β -hücre fonksiyonu), HOMA-IR (açlık glukoz x açlık insülin/ 22.5), insülinojenik indeks (Δ insülin/ Δ glukoz) ve T2DM insidansıdır (45).

4.10.3.3. Tip 2 diyabet

Trömsö'de 36 hasta üzerinde yapılan çalışmada metformin ve insülin tedavisi alan hastalar randomize olarak 40,000 IU vitamin D3 alanlar ve plasebo alanlar olarak ikiye ayrılmış olup 6 ay boyunca tedavi uygulanmıştır ve glukoz metabolizması üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir. Almanya'da 86 T2DM hastası olanlar üzerinde yapılan çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılıp bir gruba 1904 IU/d diğer gruba plasebo verilmiş olup metabolik parametrelere bakıldığında aralarında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Fakat HbA1c seviyesi serum 25(OH)D > 50 nmol/L olanlarda serum 25(OH)D < 50 nmol/L olanlara göre daha düşük ölçülmüştür. T2DM hastası olan 55 İsviçreli üzerinde yapılan çalışmada randomize olarak ayrılmış gruplardan birine intramusküler 300,000 IU vitamin D3 ve diğer gruba plasebo verilmiştir. İnsülin sensitivitesi (HOMA-IR) ve HbA1c seviyeleri D vitamini grupta gelişim göstermiştir. İran'da 118 T2DM ve serum 25(OH)D < 75 nmol/L olan hastalar randomize gruplara ayrılmıştır ve gruplara 50,000 IU/wk vitamin D3, 1000 mg/d kalsiyum ya da double plasebo verilmiştir. Kombine kalsiyum ve vitamin D takviyesi alan grupta serum insülini, HbA1c, HOMA-IR ve LDL kolesterolde düşüş; kantitatif insülin sensitivite kontrol (QUICKI) indeksi ve β -hücre fonksiyonunun HOMA' sında artış gözlenmiştir. İran' da yapılan çalışmada ayrıca T2DM'li 90 hasta randomize olarak D vitamini içeren ayran (1000 IU/d) içen ya da vitamin D ve kalsiyum içeren ayran içen (1000 IU/d ve kalsiyum 500 mg/d) ve sadece ayran içen gruplara ayırmışlardır. D vitamini alan gruplarda açlık serum glukozu, HOMA-IR ve HbA1c' nin belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Hollanda' da 261 insüline bağımlı olmayan T2DM hastası üzerinde D vitamini takviyesinin etkileri araştırılmıştır. Hastalar randomize olarak 6 ay boyunca 50,000 IU/ay vitamin D3 alanlar ve plasebo alanlar olarak ayrılmıştır. HbA1c ve glisemik kontrol indikatörleri üzerinde belirgin bir etki gözlenmemiştir. D vitamini alan grupta 6 ay sonunda plasebo gruba kıyasla HbA1c' de belirgin şekilde düşüş gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalarda çalışmaların küçüklüğü, her hastanın D vitamini yetersizliği olmaması, tedavi

periyodunun düşüklüğü ve vitamin dozunun çok düşük olması gibi çeşitli limitler bulunmaktadır (12, 45).

4.10.3.4. Randomize kontrollü çalışmaların sonuçları

Bazı çalışmalarda açlık glukozu ve HOMA-IR üzerine D vitamini tedavisinin etkisi araştırılmış olup D vitamininin bu faktörler üzerinde etkisinin çok az olduğu gözlenmiştir. Birçok belirgin sonuç post-hoc analiz sonucu gözlenmiştir. Sağlıklı insanlar üzerindeki etkiler belirgin değildir. T2DM hastası olanlar üzerinde yapılan birçok çalışma negatif sonuç vermiştir. Bu negatif sonuçların sebebinin D vitamini dozunun çok düşük olması, tedavi periyodunun çok kısa olması olarak da yorumlanmaktadır. Fakat 6000 IU/d ya da 40,000 IU/w dozları kullanılmış olup tedavi süreleri 3 ay ile 1 yıl arasında değişkenlik göstermiştir. Sağlıklı kişilerde normal glukoz toleransı çok fazla gelişmemiştir. Bazı çalışmalarda sağlıklı ve T2DM'li glukoz intoleransı olan hastalar karışık olarak kullanılmıştır. Bu faktörün çalışmaların verimliliğini bozduğu düşünülmektedir. Belirli olmayan bir diğer faktör kalsiyumdur (46).

Sonuç olarak D vitamini eksikliği ve bozulmuş glukoz toleransı arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı randomize klinik çalışmalar D3 vitamininin insülin sekresyonu, insülin rezistansı ve HbA1c üzerinde küçük etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkiler D vitamini eksikliği olanlarda ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda daha net olarak görülmektedir. Etnik köken ve genetik faktörlerin bu durumu etkilediği düşünülebilir. D vitamini takviyesinin şu anda T2DM gelişimini önlemek için önermek doğru değildir. Sürmekte olan geniş RCT'ler (randomize kontrollü çalışmalar) bu sonuçları daha sonra değiştirebilir (46).

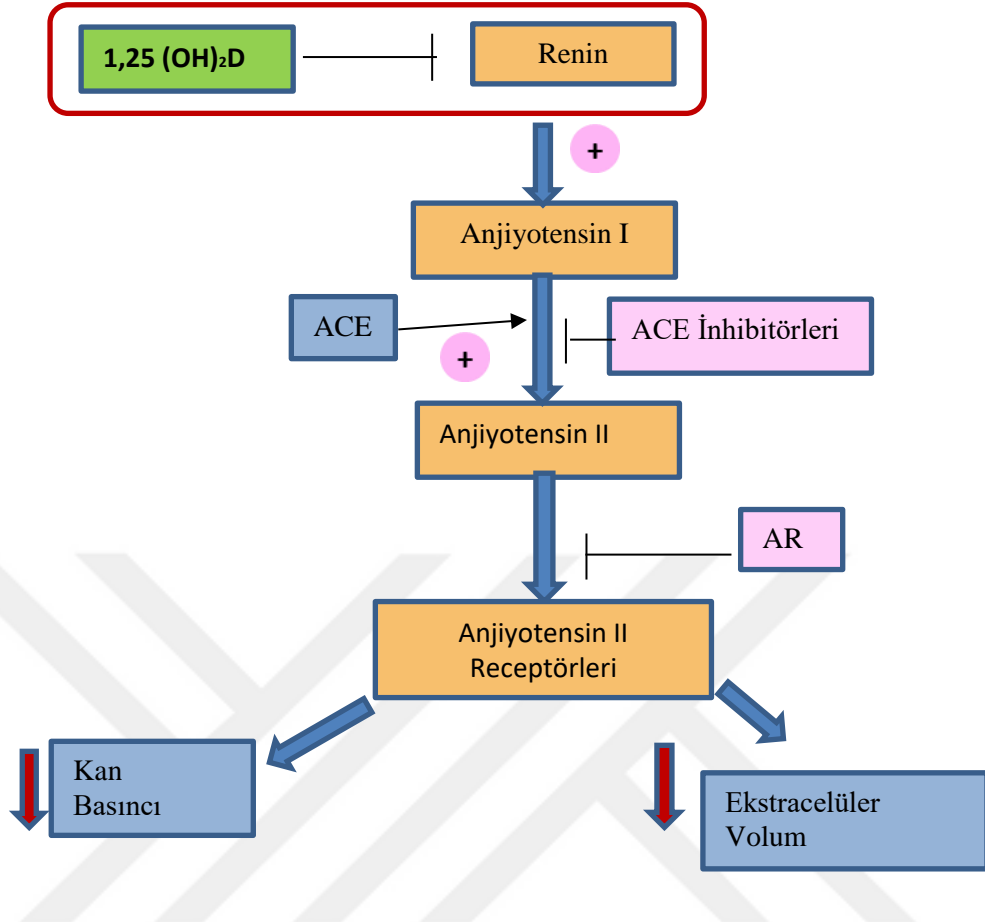
4.10.4. D Vitamini ve hipertansiyon

Vazokonstriksiyon ve vazodilasyon arasındaki denge vazokonstriksiyon lehine bozulduğunda esansiyel hipertansiyon ile sonuçlanır. Bu denge genetik ve epigenetik

faktörlerin etkileşimi ile kontrol edilir. Unstabil denge olduğunda D vitamini eksikliği epigenetik faktör olarak vazokonstriksiyona neden olur (47, 48).

Dünya çapında bir milyon insan hipertansiyon hastasıdır. Bu hastaların %95' inin etiyojisi bilinmeyip bu duruma esansiyel hipertansiyon denir ve günlük olarak tedavi edilmedikleri sürece normal kan basıncını sürdürememektedirler. Esansiyel hipertansiyonda kan basıncı regülasyonuna birçok sinyal yolağı katılmaktadır. Bu yollar anjiyotensin II (Ang II)-sempatik sinir-CD4+ T hücre sistemi, renal tuz dengesinin kontrolüne katılan gen serisi yolağı ve vasküler düz kas hücrelerindeki konstriksiyon ve dilasyona aracılık eden yollardır. Bu yolların herhangi birinin disfonksiyonu vasküler düz kaslarda artışa ve rezistans arterlerin yeniden düzenlenmesine ve artmış kan basıncına neden olur. Fakat esansiyel hipertansiyonun etiyojisi ve patojenezi tam anlaşılamamıştır ve bu durum nonspesifik ve daha az etkili tedaviye neden olmaktadır. Amerika' da hipertansiyon hastalarının %50' sinin (yaklaşık 68 milyon) kan basıncı kontrol altında değildir ve yaklaşık 5 milyon hasta üçlü antihipertansiyon kombinasyonuna dirençlidir. Yüksek kan basıncının kontrol edilememesi organ hasarına neden olur. Böylelikle esansiyel hipertansiyon kalp krizi, inme, kronik kalp yetmezliği ve renal hasar için majör risk faktörü olmaktadır (48).

Esansiyel hipertansiyon vakalarının %50' sinin genetik hipertansiyon nedeni olduğu tahmin edilmektedir. Esansiyel hipertansiyonun %50' sinin diğer sebepleri ise stres, yüksek tuzlu diyet, obezite ve D vitamini eksikliği gibi çevresel risk faktörleridir. 1,25(OH)2D' nin hipertansiyon üzerindeki koruyucu etkisi Şekil 4.2.' de gösterilmiştir (48).



Şekil 4.2. 1,25(OH)2D' nin Hipertansiyon Üzerindeki Koruyucu Etkisi (48).

4.10.4.1. D Vitamini eksikliği ve artmış renin

Renin böbrekte jukstaglomerüler (JG) hücreler tarafından üretilip salgılanır ve kan basıncı regülasyonunda önemli role sahiptir. Renin aynı zamanda hipertansiyona neden olan anjiyotensin II ve aldosteron üretimiyle stimüle edilir. Hipertansiyonu olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda renin seviyeleri düşük veya normal, hipertansiyon anjiyotensin II tarafından indüklenmiş, reninden bağımsız ve vitamin D3 tedavisi uygulanan fareler seçilmiştir. Bunun sonucunda D vitamini tedavisinin renin seviyelerinden bağımsız olarak hipertansiyonda kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir. Artmış renin seviyelerinin D vitamini eksikliği tarafından indüklenen hipertansiyon üzerinde önemli rolü olmadığı

sonucuna varılmıştır. Dahası bozulmuş D vitamini sinyali ile indüklenen hipertansiyonun moleküler mekanizması aydınlatılmayı beklemektedir (13).

4.10.4.2. D Vitamini eksikliği ve yüksek PTH ve düşük kalsiyum seviyeleri

VDR-sıfır ve 1α -hidroksilaz-sıfır farelerde sekonder hiperparatiroidizmin ve düşük serum kalsiyumun eşlik ettiği hipertansiyon gelişimi görülür ki bu durum D vitamini eksikliği olan hastalarda da görülmektedir. İyonize kalsiyumun düşük seviyesi paratiroid hormonun kalsiyuma hasas olan reseptörünü stimüle edip PTH salımına neden olur. Artmış PTH seviyelerinin hipertansiyonla ilişkili olduğu görülmektedir. VDR' si olmayan ve 1α -hidroksilaz eksikliği olan farelere kalsiyum ve fosfordan zengin diyet uygulanıp plazma kalsiyum ve fosfor seviyeleri ve PTH seviyesi normale getirilen farelerde hala hipertansiyon varlığı gözlenmiştir. Bu veri de hipokalsemi ve hiperparatiroidizmin D vitamini eksikliği ile indüklenen hipertansiyon üzerinde minör rolü olduğunu göstermektedir (47).

4.10.4.3 D Vitamini eksikliği ve damar duvarındaki endotelial ve vasküler düz kas hücreleri

Esansiyel hipertansiyonun esas özelliği artmış periferel rezistansın neden olduğu vasküler basınç artışıdır. Bu durum baskın olarak endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinin direkt ve indirekt disfonksiyonuyla belirlenir. D vitamini eksikliğinin damar düzeni üzerine direkt etkisi vardır ve vasküler rezistansı artırır. Ancak D vitamini eksikliğinin hangi vazomotor sinyalin disfonksiyonuna neden olarak hipertansiyonu indüklediği bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar VD3' ün endotelin (ET) ve anjiyotensin II tarafından damar düz kas hücresinin negatif olarak regüle edildiğinin aktive olmuş VDR eksikliğinin endotelini ve anjiyotensin II sinyali tarafından indüklenen vazokonstriksiyonu arttırdığı gösterilmiştir. Vasküler düz kas hücrelerinde VD3 tarafından upregüle edilen guanil siklaz (GC)-A ekspresyonunun (bu da cGMP üretimini stimüle etmektedir) vazodilasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu veriler VDR sinyal hasarının GC-A ekspresyonunu ve düz kas hücre aktivitesini downregüle edip bozulmuş vazodilasyona neden olduğunu göstermektedir (47).

4.10.4.4. D Vitamini eksikliği ve artmış sempatik sinir sistem aktivitesi

Artmış merkezi ve renal sempatik aktivasyonu insan hipertansiyon patolojisinde önemli bir faktördür. D vitamini eksikliğinin sempatik sinir sisitem aktivitesi üzerinde direkt etkisi olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat anjiyotensin II T hücresi aracılığıyla merkezi sinir sistem aktivitesini artırarak hipertansiyonu indüklemektedir ve D vitamininin T hücre aktivitesini baskıladığı gözlenmiştir (47).

Sonuç olarak esansiyel hipertansiyona genetik ve çevresel etkenler gibi multipl faktörler neden olmaktadır. Çevresel faktörlerden D vitamini eksikliği vasküler gerginliği artırır ki bu durum normal kan basıncının homeostazının regülasyonunu etkileyerek orta yaşlı insanlarda esansiyel hipertansiyon gelişimine neden olur. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve insanlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliğinin esansiyel hipertansiyona neden olma hipotezini desteklemektedir. D vitamini eksikliği olan hipertansiyon hastalarında D vitamininin yüksek dozlarının veya kandaki 25(OH)D seviyelerini normale getirmenin belirgin olarak kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir (47).

4.10.5. D Vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar



Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Faydalı Etkileri

Şekil 4.3. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Faydalı Etkileri (48).

D vitamini kan basıncını, kardiyak fonksiyonları ve endotelial ve düz kas hücre fonksiyonlarını regüle eder, böylelikle kardiyovasküler sistem üzerinde önemli rol oynar. Gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliği ile hipertansiyon ve kardiyovasküler sebeplere bağlı ölümler arasında ilişki olduğunu göstermektedir. 1,25(OH)₂D ve ilgili epigenetik değişiklik hücrel inflamasyonu azaltır, endotelial fonksiyonları geliştirir, yaşa bağlı sistolik hipertansiyonu ve vasküler sertliği düşürür, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivitesini düşürür. Birçok gözlemsel ve ekolojik çalışma 25(OH)D' nin kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. Yeterli D vitamini takviyesi ve optimal D vitamini seviyesine ulaşmak için yeteri kadar güneş ışığına maruz kalmak kardiyovasküler hastalık ve kronik hastalıkları önlemek için oldukça önemlidir. Vitamin D' nin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki faydalı etkileri Şekil 4.3.' de gösterilmiştir (48).

4.10.5.1. D Vitamininin kardiyovasküler sistem üzerindeki rolü

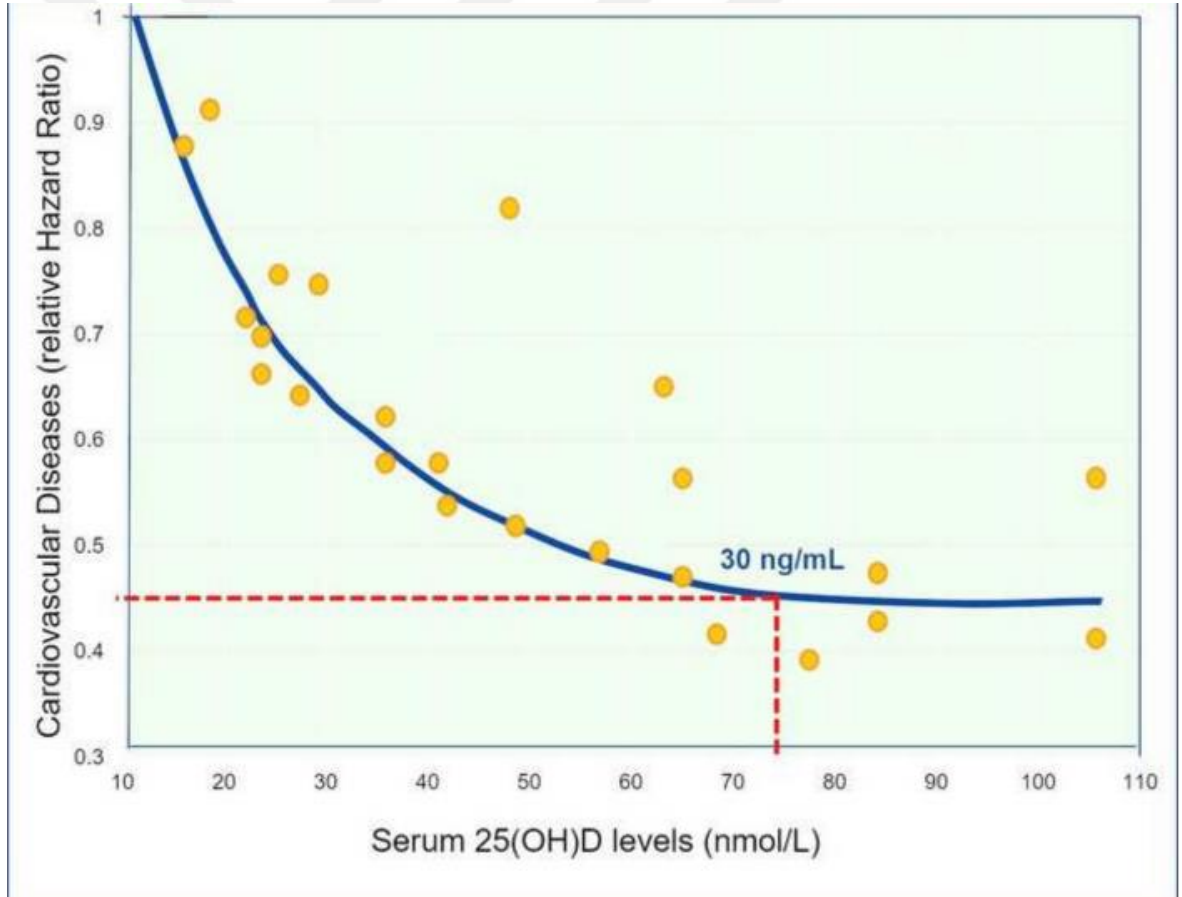
Geçmiş veriler hipovitaminöz D ile metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon ve immün sistem hastalıklarının arasında ilişki olduğunu belirtmektedir. D vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Ekolojik ve gözlemsel çalışmalar 25(OH)D seviyeleri ve iyileştirilememiş genel sağlık problemleri, kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler mortalite ve kanser mortalite arasında ilişki olduğuna dikkat çekmiştir (48).

Kesitsel çalışmalar az güneş maruziyeti ile artmış myokardiyal infarktüs (MI), inme, kalp yetmezliği ve periferel vasküler hastalıklar arasında ters bağlantı olduğunu belirtmektedir. D vitamini kan basıncı regülasyonu ve vasküler düz kas hücre fonksiyonları, vasküler tonus modülasyonu ve sağlıklı endoteliumun sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Uzun süre boyuca düşük serum 25(OH)D seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalığa hassasiyeti artırır (48).

İnsanlarda D vitamini seviyeleri mevsime bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İskemik kalp hastalıkları ve miyokardiyal infarktüs insidansının da arttığı kış sezonunda D vitamini düzeyi en düşük seviyelerde gözlenmiştir. Mortalitedeki sezonsal değişimler kışın

serum vitamin D seviyelerinde düşüşe neden olur ve bu durum kardiyovasküler hastalıklara karşı bünyenin daha duyarlı hale gelmesine sebep olmaktadır (48).

Nitrik oksit (NO) hızlı etki eden endojen vazodilatördür. İnsan cildi foto-duyarlı nitrit ve S-nitrozo tiyol gibi nitrik oksit (NO) türevleri içermektedir. Yapılan bir çalışma insan cildine UVA maruziyetinin kan basıncını belirgin olarak düşürdüğünü belirtmektedir. Subkütanöz dokularda düşük UV maruziyetinden sonra güneş ışığına maruz kalınmasıyla indüklenmiş olan nitrik oksit (NO) salımının mortaliteyi ve kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir. Serum 25(OH)D seviyeleri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki Şekil 4.4.' de gösterilmiştir (48).



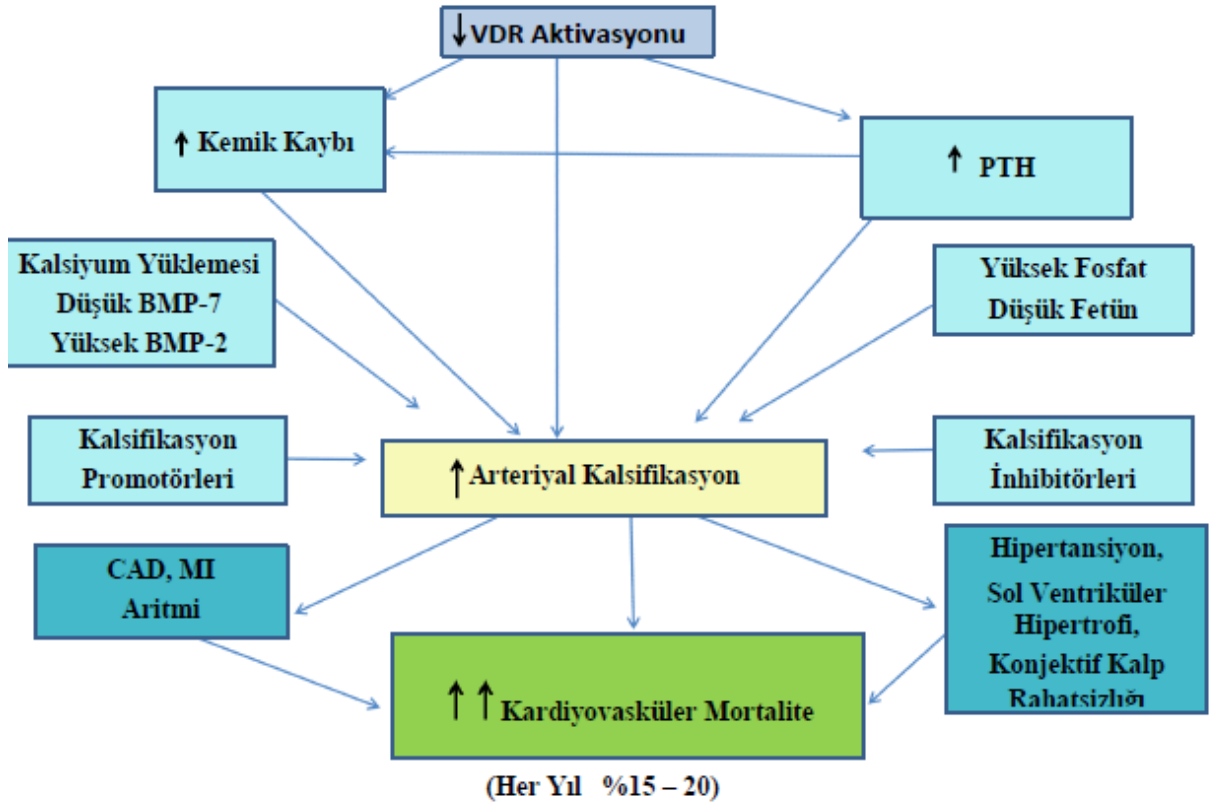
Şekil 4.4. Serum 25(OH)D Seviyeleri ile Kardiyovasküler Hastalıklar Arasındaki İlişki (48).

4.10.5.2. İnflamasyon, vasküler kalsifikasyon ve hipovitaminöz D

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda pro-inflamatuvar sitokin plazma matriks metalloproteinaz-9 konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliği aynı zamanda dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunan inflamatojenik matriks metalloproteinaz-9 düzeyleri ile ilişkili olup D vitamini takviyesi serum matriks metalloproteinaz-9 konsantrasyonunu %68 düşürürken inflamatojenik matriks metalloproteinaz-9 düzeyleri vasküler duvar kalınlığını ve kalsifikasyonu etkilemektedir (48).

D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki faydalı etkisi inflamasyonu, metabolik sendromda insülin rezistansını, tip 2 diyabeti ve vasküler kalsifikasyonu etkileyerek gerçekleşmektedir. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi vasküler kalsemiyi arttırmaktadır (48).

Vasküler kalsifikasyon birçok mekanizmaya katılan aktif ve kompleks işlemdir. Arteriyal duvarlarda kalsiyum birikimi renal yetmezliği daha da kötüleştirip prematüre ölümleri artırır. Renal yetmezliği, D vitamini eksikliği ve hiperfosfatemisi olanlarda vasküler kalsifikasyonun daha da artış göstermesi beklenmektedir. Vasküler kalsifikasyon persistant hipokalsemi ve hiperkalsemi ile artıp kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümleri belirgin olarak artırır. Diyaliz alan hastalarda vasküler reaktivite serum vitamin D ve PTH seviyeleri ile koreledir (49). Arteriyel kalsifikasyonun vücutta metabolik etkileri Şekil 4.5.'de gösterilmiştir (48).



Şekil 4.5. Arteriyel Kalsifikasyonun Vücutta Metabolik Etkileri (48).

4.10.6. D Vitamini ve depresyon

Nutrisyonel ve diyet ürünleri olmak üzere depresyon tedavisinde kullanılan doğal tedavilere uzun zamandır ilgi vardır. Birçok diyetel faktör depresyonun sebebini ve tedavisini içerirken bilimsel çalışmalarda eksiklerin olduğu belirtilmiştir. Yayınlanan çalışmalarda omega-3 yağ asitleri, D vitamini, B vitaminleri, mineraller (örneğin çinko, magnezyum ve demir), antioksidanlar (örneğin C vitamini) ve soya diyet preparatları olarak kabul edilmiştir (50).

Eyles ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada gelişmekte olanlarda ve yetişkinlerde D vitamini biyolojisi ve D vitamini seviyeleri ile nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, katekolamin sentezinde hız sınırlayıcı olan tirozin hidroksilaz enziminin gen ekspresyonunu aktive

etmekte rol oynamaktadır. Dopamin, noradrenalin ve adrenalin nörotransmitterleri ruh hastalıklarının patofizyolojisini kapsamaktadır. D vitamini eksikliği veya yetersizliği ile depresyon arasındaki ilişkinin mekanizmasının sinir büyüme faktörü sentezi ve çeşitli nörotransmitter hedeflerinin üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (50).

Uzun süreli yapılmış olan çalışmalara göre Milaneschi ve arkadaşları D vitamini seviyeleri ile sonradan gelişen depresyon arasındaki ilişkiyi 65 yaş ve üzeri 954 yetişkinde incelemiştir. Birbirini takip eden 3 ve 6 yıllık periyotlar incelendiğinde düşük 25(OH)D3 seviyesi (örneğin <50nM veya <20 ng/ml) ölçülen bireylerin yüksek 25(OH)D3 seviyesine sahip bireylere göre belirgin şekilde daha yüksek skorda depresyona sahip oldukları rapor edilmiştir (50).

Milaneschi ve arkadaşları 25(OH)D seviyeleri ile depresyon arasındaki ilişkiyi 18-65 yaşlarındakilerde Hollanda Depresyon ve Anksiyete Çalışması'ndan yola çıkarak geniş kohort çalışması ile incelemiştir. Çalışma 1,102 depresif hasta, 790 eskiden depresyonu olan hasta ve 495 sağlıklı kontrol grubunu içermektedir. Sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük 25(OH)D seviyeleri şiddetli semptomlar veren depresif hastalarda ölçülmüştür. Milaneschi ve arkadaşları yaptıkları çalışmadan yola çıkarak düşük D vitamini seviyelerinin depresyonun altında yatan biyolojik neden olabileceğini belirtmişlerdir (50).

Almeida ve arkadaşları yapmış oldukları retrospektif, kesitsel ve prospektif çalışmalarda 6 yıl boyunca D vitamini konsantrasyonları ve depresyon arasındaki ilişkiyi 3,105 yaşlı erkek üzerinde incelemiştir. D vitamini konsantrasyonu <50 nmol/L olan yaşlılarda şu an depresyon hastalığının görülme oranının 1.03 olarak ölçüldüğü rapor edilmiştir. D vitamini konsantrasyonu <50 nmol/L olan geçmişte veya şu an depresyon hastası olmayan hasta sayısının 2,740 olduğu, 81 hastanın belirgin semptom veren depresyon hastası olduğu rapor edilmiştir. Almeida ve arkadaşlarının sonuçlarına göre D vitamininin depresyon üzerinde etkisi yoktur (50).

4.10.6.1. Sezona bağı D vitamini seviyeleri ve depresyon

D vitamininin ruh halini ve depresyon hastalığını etkilemesi sezonsal duruma ve UVB maruziyetindeki duruma göre de değişkenlik gösterebilir. Örneğin mevsime bağı duygusal rahatsızlık (SAD) yılın karanlık geçen zamanlarında ve ışık eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü yerlerde depresif semptomlarla karakterize edilmesiyle meydana gelen bir depresyon alt türüdür. Karakteristik semptomları hipersomni, hiperfaji, anarji, akşam ruh halinin kötüleşmesi ve semptomların ilkbahar ve yazda güneş ışığının artmasıyla düzelmesidir. Kışın günlük ışık periyodunun kısa olması nedeniyle retinal fotoreseptörlere suboptimal ışık girişiyle retinal fotoreseptörler üst kiyazmatik reseptörlerin (SCN) optimal fonksiyonunu ve dolaylı olarak pineal bez ve melatonin sekresyonunu bozar. Işık ve SCN'nin günlük olarak regülasyonu SAD'ın patofizyolojisiyle bağlantılıdır. D vitamini eksikliği ve SAD arasındaki ilişkinin UVB radyasyon maruziyetinin düşük olduğu yüksek enlemler yerlerde yüksek prevalanslı olarak gözlemlendiği belirtilmiştir (51).

Sonuç olarak; D vitamininin beyin üzerindeki temel fizyolojik fonksiyonu anlaşılmış olsa da özellikle D vitamini ligand dağılımı ve reseptör fonksiyonu üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. İnsanlar üzerinde MRI beyin tarama teknikleri ve hayvanlar üzerinde yapılacak olan çalışmalar bu durumu açıklamak için faydalı olacaktır. Yapılan meta-analizler sonucunda yeterli D vitamini alımının beyin normal nöropsikiyatrik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için gerekli olduğu belirtilmiştir. D vitamini takviyesi kullanımının depresyon tedavisi gören hastalarda faydalı olduğu gözlenmiştir (51, 52)

4.10.7. D Vitamini ve epilepsi

Epilepsi popülasyonunun %0.5-1'ini etkileyen yaygın görülen bir nörolojik hastalıktır. Antiepileptik ilaçlar uzun yıllardır kullanılmakla birlikte klinik kullanımları birçok yan etkiye sahip olmaları ve ilaç-ilaç etkileşimleri olması nedeniyle limitlidir. Yaklaşık %20-30 epilepsili hastanın optimal antiepileptik tedavi almasına rağmen nöbetlerinin kontrol altında olmadığı ve zor durumda olduğu tahmin edilmektedir. Dahası yapılan çalışmalar epilepsi hastalarının yarısında geçirilen nöbetler ve özellikle politerapi ile antiepileptik ilaçların kullanımı nedeniyle kognitif bozukluklar olduğunu ortaya koymaktadır (53).

Beyin dokuları nöbet patofizyolojisinde önemli role sahip olan oksidatif strese yatkındır. Oksidatif stresin epileptojenezis ve kognitif bozulmaya da neden olan nörodejenerasyona yol açan yollara katıldığı bilinmektedir. Hücresel seviyede nöbet aktivitesi reaktif oksijen türünün (ROS) indüklenmesine ve akut nöronal ölümlere neden olmasına etki eden kalsiyum akışını belirgin olarak başlatır. Antioksidatif olarak bilinen Aloe vera, alfa-tokoferol, lipoik asit, kürkümün, melatonin, pentoksifilin ve Centella asiatica belirgin olarak antikonvülzan etki göstermektedir. Bu nöroprotektif ajanlar beyinde oksidatif stres parametrelerinin redüksiyonuna etki etmektedirler. Fakat karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptiklerin ek olarak oksidatif stresi ve uzun süreli kullanımlarda lipid peroksidasyonunu epoksit ara ürünlerini reaktif eden metabolizmayla arttırdığı gözlenmiştir. Bu sebeple epileptik hastalarda nörodejenerasyonu, epileptojenezisi ve kognitif bozulmayı azaltmak için nöroprotektif antioksidanların kullanımı faydalı olacaktır (53).

Antiepileptik tedavinin ve epilepsinin D vitamini seviyelerine negatif etkisi olduğu gözlenmiştir. Epilepsisi olan hastaların yarısında D vitamini seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir. D vitamini eksikliği beyin fonksiyonunu ve antiepileptik tedaviye verilen cevabı etkileyebilmektedir. Epileptik nöbetlerin D vitamini seviyelerinden etkilenecek özellikle Ocak' ta pik yaptığı ve sezon değişimine göre farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Düşük D vitamini seviyelerinin aynı zamanda Parkinson, Alzheimer, demans ve Multiple Skleroz gibi diğer nörolojik hastalıkları etkilediği görülmüştür. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre D vitamininin epilepsi üzerinde faydalı etkisi olduğu ortaya konmuştur (53).

Sonuç olarak Abdel-Wahab ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada epileptik nöbet geçiren sıçanlarda vitamin D3 tedavisinin belirgin olarak antikonvülzan ve kognitif etkileri geliştirdiğini belirtmişlerdir. D vitamininin nöroprotektif etkisine antioksidatif aktivite katkıda bulunmaktadır. Tedaviye D vitamininin eklenmesi lamotigrinin antiepileptik ve kognitif etkilerini arttırmaktadır. D vitamininin rezistans epilepsi hastalarının nöbetlerinin kontrolünde, kognitif gelişiminde ve nörokorumalarında yardımcı olabileceği düşünülmektedir (53).

4.10.8. D Vitamini ve osteoporoz

Osteoporoz azalmış kas kitlesi ve kemik dokusunda mikromimari bozulma ile karakterize edilen iskelet sistemi hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü osteoporozu kas kitlesinde (%50) ve kemik kalitesinde (%50) azalma olarak tanımlar. İlave olarak geleneksel vücut kitle indeksi ölçümü, mikromimari stabiliteyi tanımlamayı sağlayan radyografik ölçüm kemik kalitesini saptamaya yardımcı olur. Bifosfanatlar gibi antirezorptif ajanlar kemik kitlesini devam ettirmede etkili oldukları için osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar. Yaşlılıkla ve postmenapozal durumlar sonucu oluşan idiyopatik osteoporoz en sık görülen osteoporoz formudur. Disregüle kemik oluşum ve kemik turnoverının ve mekanizmasının değişimine neden olan sistemik hastalıklar sekonder osteoporozu indüklemektedir. Antirezorptif ajanların haricinde sekonder osteoporoz mekanizmasına bağlı tedavi stratejileri nadiren düşünülmektedir (53).

D vitamini iskelet sağlığı ve mineral metabolizması için önemli bir yere sahip olan steroid hormondur. D vitamini osteoblast ve osteoklast aktivitesini ve parathormon (PTH), ekstrakemik gibi iskeletal olmayan dokuların etkileşimini yönetip kemik turnoverı ve kemik büyümesi arasındaki dengennin sürdürülmesini sağlar. Vitamini D reseptörleri (VDR) osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler üzerine dağılmış olup kemik sağlığını sürdürmek için kemiklerin yeniden şekillenmesini regüle ederler. Yapılan bir çalışma D vitamini takviyesinin kırıkları azaltmada faydalı olduğunu göstermiştir. D vitamini takviyesi aynı zamanda kırık ameliyatları sonrası hayat kalitesini arttırmaktadır. Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Topluluğu D vitamininin kalsiyum ile birlikte kullanılmasının osteoporoz tedavisinde faydalı olduğunu önermektedir. Fakat osteoporoz tedavisinde kullanılması gereken D vitamini konsantrasyonunun ne olduğu tam olarak belli değildir; VDR polimorfizmi bireylerin D vitamini takviyesine vereceği cevabı etkilemektedir (53, 54).

4.10.8.1. D Vitamininin osteoblast üzerine etkisi

Osteoblastlar kemik iliğinde bulunan mezenkimal prekürsör hücrelerden meydana gelir. Mezenkimal kök hücreleri osteosit, adipozit ve miyositlere dönüşür. Bu dönüşüm ekstraselüler matriks (ECM) içindeki kollojen varlığına ve hormonlara bağlıdır. Kemik değişimi süresince osteoblastlar osteositler içinde gömülüdür. Osteoid ve osteoblastik osteositler ECM tarafından tuzağa düşürülür ve olgun osteositlere transforme edilir. Aktif D vitamini metaboliti 1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$ otokrin ve parakrin yollaklarda kemik iliği stromal hücrelerin osteoblastojenezisini regüle eder. 1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$ VDR ve IGF-1'i aktive eder böylelikle mezenkimal stromal hücrelerin osteoblastojenezisi stimüle edilmiş olur. Pluripotent kök hücrelerde 1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$ osteokalsin ekspresyonunu artırır; osteoblast-osteosit geçişini destekleyen dokuya spesifik olmayan alkalın fosfataz ve RUNX2 ekspresyonunu azaltır. Aktif osteoblast RANKL salımını artırır böylece normal eşleşme sürdürülür. Kemikleşmeyi stimüle eden osteopontin osteoblastlara VDR transkripsiyonundan sonra salınır. Bunun aktivasyonu kemik sertleşmesini indükleyip vasküler kalsifikasyonu inhibe eder. Standart Wnt/ β -katenin yolağı stimülatörü olan LPR5, VDR aktivasyonu osteoblastojenezisi indükledikten sonra osteoblastlar tarafından salınır (55).

4.10.8.2. D Vitamininin osteoklast üzerine etkisi

Osteoklastlar makrofajlardan farklılaşır ve D vitamini direkt olarak osteoklast prekürsöründen veya indirekt olarak RANK/RANKL sinyalinden osteoklast farklılaşmasını regüle eder. 1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$ ' ün osteoklastlara direkt etkisi osteoklast prekürsör hücreleri etkileyerek gerçekleştiği düşünülmektedir. 1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$ osteoblastlardaki membrana bağlı osteoklast farklılaşma faktörünün indüklenmesi ile osteoklast dönüşümünü stimüle eder. Projenitör hücre basamağında osteoklast prekürsör hücrelerdeki RANKL reseptörünün aktivasyonu osteoklast hücre döngüsünü durdurur, bunun sonucunda kemik iliğinden kan dolaşımına osteoklast projenitör hücre salımı gerçekleşir. Osteoblastlar osteoklast prekürsör hücrelerin pasifleştirilmesinde önemli rol oynar. In vivo D vitamin analog takviyesi RANK/RANKL sinyal inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kitlesini artırır. D vitamininin fizyolojik konsantrasyonu altında kemiklerin yeniden düzenlenmesi için osteoklast regüle edilir (56).

Osteoblastlardan farklılaşan osteositler kemik mineralleri içerisinde boşluklara gömülü olarak bulunur. Osteositin dendritik süreci lakunakanaliküler ağdan başlayıp oksijen, sıvı ve besinleri geçer. Osteositler kesme gerilimiyle indüklenen mekanik sinyalleri aktarıp kemik yapımı ve rezorpsiyonu arasındaki mekanosensitif fonksiyonlarını sürdürürler. Osteositojenik hücre gelişimi süresince genler upregüle veya eksprese edilir, dahası D vitamini osteoblast-osteoklast değişimi boyunca epijenik histon modifikasyonunu etkiler. D vitamini FGF23 gibi çeşitli hormonların, kemik biçimlendirme hormonlarının (prostoglandin E2, nitrik oksit ve ATP) ve osteolitik faktörlerin (sklerostin...) sekresyonunu indükleyerek kemiğin yeniden yapılanmasını yönetir. Osteositler 1α -1,25(OH)2D3' e hasas transkriptom gösterir. 1α -1,25(OH)2D3 histon asetilasyonu ve epigenomik değişimi etkileyerek osteositlerde hedgehog sinyal yolağını upregüle eder. 1α -1,25(OH)2D3 osteositler içinde BMP7, FGF23 ve RANKL transkripsiyonunu stimüle eder. FGF23 renal fosfat reabsorpsiyonunu değiştirir. İnsan osteositlerinde 1α -1,25(OH)2D3 sklerotin gen transkripsiyonunu indükler. Hormon sekresyonunu etkilemenin yanında D vitamini osteositleri etkileyerek perilaküner yeniden yapılanma varlığında osteosit sayılarını iyileştirir (55, 56).

4.10.9. D Vitamini ve kolesterol

Dislipideminin kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olduğu bilinmektedir ve D vitamini eksikliğinin lipid seviyelerinin de dahil olduğu farklı yollar aracılığıyla kardiyovasküler riski arttırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar familial hiperkolesterolemi heterozigotlarının D vitamini eksikliğinden daha fazla etkilendiğini göstermektedir. D vitamini eksikliği ve dislipidemi arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmada rapor edilmiştir (57).

D vitamini seviyeleriyle kan lipid seviyeleri arasındaki ilişki tam aydınlatılamamıştır. D vitamininin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırarak, paratiroid hormon sekresyonunu baskılayarak ya da insülin sekresyonunu etkileyerek dislipidemiye etkilediği tahmin edilmektedir. Diğer taraftan kolesterol 25(OH)D' nin prekürsörüdür ve böylelikle 25(OH)D konsantrasyonunu etkilediği düşünülmektedir. Ooi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre artmış total kolesterol seviyeleri D vitamini seviyelerini düşürmeye neden

olabilir fakat bu sonuçlar HDL kolesterol için geçerli değildir. Yapılan bazı çalışmalarda kalsiyumla birlikte D vitamini takviyesi verilen hastaların lipid seviyelerinde düzelmeye olduğunu belirtmişken bazı çalışmalarda D vitamini ile lipid seviyeleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (58).

Total kolesterolün 25(OH)D seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. DHDR7, CYP24A1, CYP2R1 gibi genetik çeşitlilikler kolesterol metabolizması ve D vitamini taşınmasını etkilemektedir. Örneğin 25(OH)D ve kolesterol 7-dehidrokolesterolü (7DHC) prekürsör olarak kullanır. 7-dehidrokolesterol (7DHC) UVB radyasyon etkisiyle previtamin D' ye dönüştürülür, aynı zamanda 7-dehidrokolesterol (7DHC) kolesterol üretimini katalize eden 7-dehidrokolesterol redüktaz (DHCR7) için substrattır. Yapılan bu çalışmada 7-dehidrokolesterolün regülasyonunun tam anlaşılammış olmasına rağmen statin tedavisinin kolesterolü düşürdüğü fakat şaşırtıcı olarak 25(OH)D seviyesini arttırdığı gözlenmiştir, halbuki daha önce yapılmış başka çalışmalarda tek başına D vitamini takviyesinin lipid seviyeleri üzerinde etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak D vitamini ve lipid metabolizması arasında doğrudan ilişki olamayacağı ve lipid tiplerine bağlı olabileceği belirtilmiştir (58, 59).

Yapılan bir başka araştırmaya göre randomize kontrollü çalışmada düşük 25(OH)D seviyesine sahip hipertansiyon hastası, orta yaşlı hastalarda yüksek doz vitamin D takviyesinin belirgin olarak total kolesterol, VLDL-trigliseritler, LDL-trigliseritler, HDL-trigliseritler, ApoB, LDL-ApoB, ApoCII, ApoCIII, fosfolipitler ve ApoE seviyelerini arttırdığı gözlenmiştir. ApoCII ve ApoCIII' nın her ikisi de VLDL ve HDL ile ilişkili olup trigliserit ve VLDL konsantrasyon çeşidine göre plazma konsantrasyonları değişkenlik göstermektedir (58).

D vitamini takviyesi ile trigliserit arasındaki mekanizmaya gelecek olunursa D vitamini bağırsaktan kalsiyum ekstrasyonunu arttırırken intestinal lümeninde kalsiyumu düşürür. Bağırsakta düşük kalsiyum seviyesi çözünmeyen kalsiyumun dönüşümünü azaltarak sirkülasyondaki trigliseritin artışına neden olur. Randomize kontrollü çalışmada Wang ve arkadaşları D vitamini takviyesi alımında LDL kolesterolde artış gözlemlerken trigliserit seviyelerinde herhangi bir değişime rastlamamışlardır. Maki ve arkadaşları yapmış

oldukları çalışmada D vitamini takviyesi kullanımıyla trigliseritlerde artış olduğunu belirtmişlerdir. Bunlarla çelişkili olarak 17 tip 2 diyabet hastasına randomize kontrollü çalışma yapıldığında D vitamininin total kolesterol ve LDL-C' yi belirgin olarak ve trigliseritleri belirgin olmayan şekilde düşürdüğü gözlenmiştir. Alt grup analizlerin sonucunda serum 25(OH)D \geq 50 nmol/l olanlarda D vitamininin serumdaki total kolesterolü belirgin olarak düşürdüğü gözlenmiştir. Dahası 12 haftadan daha uzun süre D vitamini dozu \leq 2000 IU olacak şekilde D vitamini verilen hastaların total kolesterolünün düştüğü gözlenmiştir (59).

Sonuç olarak Schwetz ve arkadaşları yapmış oldukları bu çalışmada düşük 25(OH)D seviyesine sahip hipertansiyon hastalarında yüksek doz D vitamini takviyesi verilmesi sonucu total kolesterol, trigliseritler, VLDL-trigliseritler, LDL-trigliseritler, HDL-trigliseritler, ApoB, LDL-ApoB, ApoCII, ApoCIII, fosfolipitler ve ApoE' de belirgin artış gözlenmiştir. Serbest yağ asitlerinde, Lp(a), ApoAI, ApoAII, VLDL-C, VLDL-ApoB, HDL-C ve LDL seviyelerinde herhangi bir değişim görülmemiştir (59, 60).

4.10.10. D Vitamini ve kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek hastalığında (CKD) ve renal hastalığın son basamağında (ESRD) iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem ve nörolojik fonksiyonlarda değişiklikler meydana gelmektedir. Kemik ve mineral metabolizmasındaki abnormaliteler sadece iskelet sisteminde değişikliklerle sonuçlanmayıp vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonunda da değişikliklerle sonuçlanmaktadır ve tüm bu değişiklikler CKD-mineral kemik hastalığı (MBD) olarak isimlendirilmektedir. D vitamini analoglarının faydalı etkileri en çok CKD-ESRD tedavisinde görülmektedir. Kemik histomorfometre ve kemik mineralizasyon oranı değerlendirildiğinde renal osteodistrofi sekonder hiperparatiroidizm, üremik osteodistrofi, osteomalezi ve dinamik kemik hastalığı komplikasyonlarını içerir. Hiperparatiroidizm renal osteodistrofinin en sık görülen çeşidi olup D vitamini analogları tedavisine en iyi cevap veren komplikasyondur. Fosfat retansiyonu fibroblast büyüme faktör (FGF)-23 konsantrasyonunu arttırıp böbrekten asit ekskresyonunu azaltır ve GFR 30-50 ml/dk/1.73 m² seviyelerine düştüğünde meydana gelip CKD-MBD patojenez yolaklarına katılır (61).

4.10.10.1. Son dönem böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği hastalığının tedavisinde D vitamininin rolü

Son dönem kronik böbrek hastalığına bağlı (CKD-ESRD) hiperparatiroidizmin tedavisi için serum fosfat konsantrasyonunu düşürmenin, kalsiyum dengesini negatif yönde düzeltmenin ve PTH sekresyonunu inhibe etmenin gerektiği belirtilmiştir. Sevelamer, kalsiyum tuzları, lantanyum karbonat gibi çeşitli fosfat bağlayıcılar veya çeşitli demir preparatların kullanımıyla öncelikle serum fosfat düzeyinin düşürülmesi gerektiği ifade edilmiştir. Daha sonra 1α -hidroksilaz D vitamini analogları kullanılarak kalsiyum dengesini negatif yönde düzeltilmesi gerektiği ve son olarak kalsiyuma duyarlı reseptör agonistlerinin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. CKD-ESRD' de kullanılan D vitamini analogları kalsitriol, parakalsitol, dokserkalsiferol, al fakalsidol, maksakalsitol, falekalsitrioldür (62).

Düşük 25(OH)D seviyelerinin CKD ve ESRD hastalarındaki mortalitelerle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. Yapılan birçok çalışmada CKD hastalarında ve diyalize girenlerde aktif D vitamini kullanımının hayatta kalım süresini arttırdığı gözlenmiştir. D vitamini ve D vitamini analogları dışında 1α -25(OH) $_2$ D $_3$ kullanımının da hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ile ilişkili olduğu ve PTH seviyelerini düşürmede etkili olduğu bulunmuştur (62, 63).

4.10.11. D Vitamini ve meniere hastalığı

Yapılan çalışmalarda D vitamini hipovitaminozu ile benign paroksimal pozisyonel vertigo (BPPV) arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. BPPV' de sadece utriküler otokoni' nin rol oynadığı, urikül ve SCC ampulanın aynı sıvı bölgesini kullandığı ince kanalla utriküle bağlı olan sakkülüsün utrikülo-sakküler kanalda olduğu bilinmektedir. Elektron mikroskop ile yapılan incelemede sakküler otokonide yüzeyde çukurlaşma, oyuklaşma, parçalanma ve yerinden çıkmanın erken başladığı ve utriküler otokoni dejenerasyonu ile sonuçlandığı gözlenmiştir. Sakkül koklear endolenfatik kanal ile bağlantılıdır. Fizyolojik kalsiyum konsantrasyonunun koklear endolenflerde çok düşük olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiş olup patolojik kalsiyum konsantrasyon artışının koklear hücre stereosillerinde mekanoelektral transdüksiyon sürecini inhibe ettiği yayımlanmıştır. Endolenflerde sakküler

otokoni çözüldürmenin ve artmoi endolenfatik kalsiyum konsantrasyonunun ani duyma kayıplarına neden olabileceği düşünülmektedir. Hornibrook ve arkadaşları sakküler otokoninin Meniere hastalığında hidroks oluşumuna katıldığını öne sürmüşlerdir (64).

Kanda otolin-1 (otokoninin protein yapısı) ölçümü ile otokoni dejenerasyonunun tespit edilebileceği düşünülmektedir ve D vitamini ile otolin-1 seviyeleri arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Avallone ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada otolin-1 seviyelerinin Meniere hastalarında yüksek olduğunu ölçmüşlerdir ve bu durum D vitamini eksikliği ile Meniere hastalarının semptomlarının kötüleşmesi ile otolitik hipotezinin tutarlı olduğunu göstermektedir (64).

Büki ve arkadaşları yapmış oldukları çalışma sonucunda D vitamininin immünomodülatör etkisinin Meniere hastalığı ile ilişkili olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Herpes simplex virüsü gibi lokal viral enfeksiyonların Meniere hastalarının temporal kemiğinde tespit edildiği gösterilmiştir. Histopatolojik ve sitokimyasal incelemelerde Meniere hastalarında şiddetli saç dökülmesi, perivasküler endotelial hücre hasarı, otolitik membran atrofisi, değişmiş kolşisin ve akuaporin reseptör (AQP4 ve AQP6) ekspresyonu gibi inflamasyon sendromları görüldüğü belirtilmiştir. D vitaminin adaptif immün sistem üzerinde inhibitör etkisinin olduğu bilinmektedir. D vitamininin normal seviyelerde erken viral enfeksiyon nedeniyle ortaya çıkan otoimmün tepkimeleri proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak engellediği belirtilmiştir. D vitamini siklooksijenaz ya da 5-lipoksijenaz gibi proinflamatuvarların ekspresyonunun modülasyonunu regüle edip inflamatuvar genlerin ekspresyonunu regüle eden NF-kappa β gibi transkripsiyon faktörlerini engeller. Meniere hastalarında NF-kappa β faktör modülasyonu önemlidir çünkü Meniere hastalarında riskli genotiplerin NF-kappa β aracılığıyla inflamatuvar yanıt oluşturduğu gözlenmiştir (64).

4.10.12. D Vitamini ve astım

D vitamini yetersizliğinin astım kontrolünü kötüleştirdiğine dair bulunan epidemiyolojik kanıtlar astım üzerinde D vitamininin terapötik faydası olduğunu desteklemektedir. D vitamini lenfositlerin, mast hücrelerinin, antijen sunucu hücrelerin ve

yapısal hücrelerin aşırı inflamatuvar yanıtlarını azaltarak heterojen astım endotiplerinde immünolojik yolların tersine çevrilmesini faydalı olarak modüle eder (65).

Allerjik astım immün tolerans ve inhale aeroallerjenlere patolojik cevap gelişiminde bozukluk ile karakterize edilmektedir ve D vitamininin kapsamlı olarak immün regülasyonu desteklediği gösterilmektedir. Alarmin sitokinler D vitamininin de regüle ettiği allerjik olmayan eozinofilik inflamasyonun içine alınmaktadır. Steroid rezistans ve patolojik IL-17 yanıtları astımın özelliklerindedir ve D vitamini faydalı olarak steroidlerin bu özelliklere yanıtını arttırır. Ek olarak D vitamini enfeksiyonlu astım alevlenmelerinde antimikrobiyal yolları arttırır. Bu mekanizmalar ile D vitamininin alevlenmiş ve inflamasyonlu astımı azaltarak astım üzerinde sekonder koruyucu etkisi bulunmaktadır. Benzer mekanizmalarla fetal akciğer gelişiminde, primer olarak hamilelikte terapötik önleyici rolü ile D vitamini çocuklarda astım gelişimini önlemektedir (65, 66).

4.11. D Vitamini Eksikliğine Neden Olan İlaçlar

4.11.1. Antiepileptikler

D vitamininin insan sağlığı üzerindeki rolünün önemi gittikçe artmaktadır. Raşitizm ve kemik mineral dansitesinin yanında D vitamini diyabet, inme, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığa etki etmektedir. D vitamini eksikliğine yetersiz güneş ışığı maruziyeti, beden kitle indeksinin (BMI) $>30\text{kg/m}^2$ olması, çeşitli hastalıkların neden olmasının yanında antiepileptik ilaçları da içeren çeşitli ilaçlar neden olmaktadır. Uzun süreli antiepileptik ilaçların kullanılması ya da politerapinin D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Epilepsili yetişkinlerde genel popülasyonla kıyaslandığında kemik kırıkları riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (67).

1979'da Offerman ve arkadaşları 10-16 yaş aralığındaki 83 çocuktan %72' sini epilepsi hastası ve 16 kontrol hastasının %50' sini $25(\text{OH})\text{D}<15\text{ ng/mL}$ ' li olarak gruplandırmıştır. Çalışmanın ilerleyen sürecinde epilepsili çocuklarda hipovitaminöz D prevalansı artmıştır (67).

Dura-Trave ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada yeni antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen epilepsi hastası çocuklardaki D vitamini düzeylerini incelemişlerdir ve bu çalışma İspanya' da levetirasetam tedavisi altındaki çocukların D vitamini düzeyleri hakkında yapılan ilk çalışmadır (67).

Bireyler fokal ya da jeneralize epilepsililer, etiyojisi bilinmeyen epileptikler ve valproat ya da levetirasetam monoterapi alanlar olarak gruplara ayrılmışlardır (67).

Enzim-indükleyen antiepileptik tedavinin (örneğin:fenobarbital, fenitoin, karbamazepin ve primidon) uzun süreli ve politerapi olarak kullanımının D vitamini eksikliği ve sonuç olarak onarılamayan kemik hastalıklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Sitokrom-450' yi indükleyen antiepileptik ilaçların 25(OH)D'nin polar inaktif metabolitlere dönüşümünü katalize eden enzimleri upregüle ettiği tahmin edilmektedir. 1,25(OH)D2' nin azalması kalsiyum absorpsiyonunu azaltıp sekonder hiperparatiroidizm, artmış kemik resorpsiyonu ve kemik kaybının artmasına neden olup bu durum epilepsi hastalarının genel popülasyona kıyasla neden kırık risklerinin daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (68).

Çeşitli çalışmalar antiepileptik ilaçların enzimleri indüklemeyip D vitamini eksikliğine neden olmadığını açıklamış olsa da yapılan bu çalışmada valproat ya da levetirasetam alan hastaların hepsinde sağlıklı bireylere kıyasla D vitamini eksikliği görülmüştür. Valproat sitokrom P450' yi inhibe eden ve sıklıkla kullanılan bir antiepileptiktir. Valproatın epilepsili çocukların D vitamini düzeyleri ve kemik turnoverın biyolojik markerlarına etki ettiğini gösteren birçok veri vardır. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde monoterapi ile valproat tedavinin serum kalsiyum ve 25(OH)D seviyelerini düşürdüğü ve kontrol grubuyla kıyaslandığında D vitamini eksikliğinin yüksek prevalanslı görüldüğü gözlenmiş (valproat kullananların %24.1' inde D vitamini eksikliği; kontrol grubun %14' ünde D vitamini eksikliği görülmüştür); iki grup arasında PTH düzeylerinde fark görülmemiştir (68).

4.11.2. Glukokortikoidler

Kalsitriolün (1α -1,25(OH) $_2$ D $_3$) kalsiyum homeostazında önemli rolü olup D vitamininin aktif formudur. Kalsitriol hücre farklılaşmasına ve kanser hücrelerinin gelişimini engellemeye neden olmaktadır. İn vitro ve in vivo yapılmış olan birçok çalışmada kalsitriolün göğüs, kolon ve prostat gibi tümör modellerinde anti-tümör etkisi olduğu gözlenmiştir. Tümör hücrelerine direkt anti-proliferatif etkisinin yanında tümörden türeyen endotelial hücre proliferasyonunu ve tümör anjiyojenezini inhibe ettiği gözlenmiştir. Kalsitriolün aktivitesi vitamin D reseptörlerine bağlanarak gerçekleşmektedir. Ligand varlığında VDR D vitamininden sorumlu elementlere (VDREs) bağlanarak hedef genlerdeki transkripsiyonu artırır ya da baskılar. Kalsitriol tedavisi VDR' yi stabilize eder ve fosforilasyonla kendi aktivitesini artırır (69).

Deksametazon (Dex) gibi glukokortikoidlerin bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunu azalttığı ve böbrekten kalsiyum ekskresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Böylelikle glukokortikoidlerin kalsitriolün hiperkalsemik etkilerinin üstesinden gelmek için kullanılabileceği düşünülmüştür. Laboratuvar çalışmalarında deksametazon gibi glukokortikoidlerin VDR protein seviyelerini ve kalsitriolün anti-proliferatif etkisini arttırdığı sonucuna varılmıştır (69, 70).

4.11.3. Statinler

Klinik çalışmalardaki meta-analizler uzun süre statin (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri) kullanımının iskemik kalp hastalığı, inme ve mortalite riskini düşürdüğünü belirtmektedir. AHA-ACC' nin (Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Kurulu) kılavuzlarına göre 40-75 yaş aralığındaki Amerikalıların %50' sinin statin tedavisi için uygun olduğu belirtilmiştir. Bir yıl boyunca %33 ile %85 aralığında statin kullanımının hastalığı önlemedeki etkisinin farklı olduğu belirtilmektedir. İlaç tedavisine uyum ve sürdürülebilirlik farklı çeşitte engellerden etkilenmektedir. Bu engeller hasta kaynaklı (örneğin: yan etkiler, ilaç kullanımının unutulması), doktor kaynaklı (örneğin: kılavuzların takip edilmemesi, hasta-doktor iletişim bozukluğu) ve koruyucu sağlık sistemi kaynaklı (örneğin: maliyet, sigorta durumu) olabilmektedir. İlaç tedavisine uyum ve

sürdürülebilirlik engellerinden bir diğeri ise özellikle miyalji olmak üzere statinlerin ağrı yan etkisidir (70).

Statin kullanımına bağı ağrı yan etkisinin patofizyolojisi belirsizliğini korurken, yapılan gözlemsel çalışmalar D vitamini takviyesinin statin nedenli ağrı yan etkisini tersine çevirdiğini göstermektedir. Randomize kontrollü meta-analizler D vitamini takviyesinin kronik ağrılı hastaların (sadece statin tedavisinde değil) ağrılarını azalttığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar D vitamini takviyesinin uzun dönem statin tedavisinin uyum ve sürdürülebilirliğini geliştirmede etkili bir yardımcı olabileceğini göstermektedir (71).

Zhenqiang Wu ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada iki yılın üzerinde özellikle simvastatin kullananlarda aylık D vitamini takviyesi alanlar ile plasebo grubunu kıyaslamış olup statin tedavisinin sürdürülebilirliğinin D vitamini kullanan grupta geliştiğini belirtmişlerdir (71, 72).

4.12. D Vitamininin minimal, optimal ve maksimum dozları

D vitamini eksikliği ve etkisiyle ilgili olması gereken net 25(OH)D düzeyi hakkında çelişkiler mevcuttur. D vitamini takviyesi kullanımının esas amacı optimal 25(OH)D konsantrasyonunu yan etki olmaksızın sağlamaktır. Kılavuzlara göre yan etkisiz yaşa bağı tolere edilebilir üst limitler Tablo 4.5.'te gösterilmiştir (75). 1,25(OH)2D sentezi için renal ve ekstra-renal dokularda 25(OH)D, 25(OH)D-1 α -hidroksilaz için substrattır. 25(OH)D konsantrasyonu 40ng/mL'ye (100nmol/L) yakın olduğunda 25(OH)D-1 α -hidroksilaz'ın (CYP27B1) maksimum aktivitesinin %50'sini sağladığı belirtilmiştir (75).

Yapılan çalışmalara göre optimum 25(OH)D konsantrasyonu 30 ile 50 ng/mL (75-125nmol/L) arasında; vitamin D reseptör (VDR) düzeyinin yaklaşık 40 ng/mL (100 nmol/L) olması gerektiği belirtilmiştir (73). 2010' dan günümüze optimal D vitamini dozlarıyla ilgili yayınlanmış kılavuzlar Tablo 4.4.' te gösterilmiştir (75). Kılavuzlara göre günlük alınması gereken ideal dozlar Tablo 4.6.' da gösterilmiştir (75).

Tablo 4.4. 2010'dan günümüze optimal D vitamini dozlarıyla ilgili yayınlanmış kılavuzlar (75).

| Organizasyon | Ülkeler | Hedef Popülasyon | Yaş (Yıllar) | Durum | 25(OH)D (nmol/L) | Oral D vitamin (IU/d) | Referans |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|--|---|------------------|--|---------------|
| Tıp Enstitüsü | ABD Kanada | Genel popülasyon | <1 1-70 >70 | Kemik sağlığı | >50 | 400 600 800 | Ross |
| Endokrin Derneği | ABD | Genel popülasyon | 0-1 1-18 >19 | VitaminD eksikliği riski | >75 | 400 600-1000 1500-2000 | Holick (2012) |
| DACH Ülkeleri | Avusturya Almanya İsviçre | Genel popülasyon | <1 >1 | Kemik hastalığı | >50 | 400 800 | DGE |
| EMAS | | Postmenapozlu kadınlar | | Genel sağlık | >75 | 800-1000 | Perez-Lopez |
| ESPGHAN | | Bebekler, çocuklar, yetişkinler | <19 | Genel sağlık | >50 | 400 | Braegger |
| EVIDAS | Merkez Avrupa | Genel popülasyon Kadınlar | 0-6 aylık 6-12 aylık 1-18 >18 16-45 | Genel sağlık Hamilelik önlenmiş | >75 | 400 400-600 600-1000 800-2000 1500-2000 | Pludowski |
| ESCEO | | Yaşlı Kadınlar Hassas yaşlılar | | Kemik sağlığı | >50 >75 | 800-1000 | Rizzoli |
| Amerikan Geriatri Derneği | | Yaşlılar | | Düşmeler, kırıklar | >75 | 1000+ | Judge |
| SBEM | | Osteoporoz Hastaları | | Sekonder hiperparatiroidizm önlenmesi, düşmelerin önlenmesi | >75 | 1000-2000 | Maeda |
| AADMD | | Zihinsel engelliler | | Genel sağlık | >75 | 800-4000 | Grant |
| 11 Mutabakat Dernek | Global | Bebekler | <1 >1 | Raşitizm, osteomalazyaya önlenmiş Raşitizm tedavisindekiler | | 400 >600 2000-6000 (yaşa bağlı) | Munns |
| GULF | Birleşik Arap Emirlikleri | Genel popülasyon | 0-6 aylık 6-12 aylık 1-18 19-65 >65 16-45 | Genel sağlık Gebelik önlenmiş | >75 | 400 400-600 600-1000 800-2000 1000-2000 1500-2000 | Haq |

Tablo 4.5. Kılavuzlara göre yan etkisiz yaşa bağlı tolere edilebilir üst limitler (75).

| Yaş Grubu | Tolere edilebilir üst limit |
|------------------------------|---|
| 1 aylıktan küçükler | 1000 IU/günlük (25µg/gün) |
| 1 aylık-10 yaş arasındakiler | 2000 IU/günlük (50µg/gün) |
| 11-18 yaş arasındakiler | 4000 IU/günlük (100µg/gün) |
| Yetişkinler ve yaşlılar | 4000 IU/günlük (100µg/gün) 10000 IU/günlük (250µg/gün) |

Tablo 4.6. Kılavuzlara göre günlük alınması gereken ideal dozlar (75)

| Yaş | D Vitamini (IU) |
|------------|------------------------|
| 0-1 | 400 |
| 1-70 | 600 |
| 70+ | 800 |

Avusturya'lı araştırmacılara göre bazı hastalıkları önlemek için serum 25(OH)D seviyelerinin belli seviyenin üzerinde olması gerekmektedir. Örneğin raşitizm gibi iskelet sistemi hastalıklarını önlemek için 10ng/mL; 25 nmol, osteoporotik kırıkları önlemek için 20ng/mL; 50 nmol, prematüre ölümleri önlemek için 30ng/mL; 75 nmol, depresyon gibi iskelet sistemi dışındaki hastalıkları önlemek için 30ng/mL; 75 nmol, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkları önlemek için 32ng/mL; 80 nmol, respiratuvar sistem enfeksiyonlarını önlemek için 38ng/mL; 95 nmol ve kanseri önlemek için 40ng/mL; 100 nmol olduğu belirtilmiştir (74).

Yeterli D vitamini düzeyiyle ilgili yayınlanmış olan kılavuzların klinik ve çevresel birçok faktöre bağlı olduğu vurgulanmalıdır. Dahası yerleşim yerinin enlemi, güneş ışığına maruziyet, cilt pigmentasyonu, yeme alışkanlıkları, kültürel durumlar, sağlık sistemi ve diğer popülasyon spesifik faktörlerin aynı kılavuzu yaparken göz önünde bulundurulması gerekmektedir (74).

Herkesin sağlıklı olduğu varsayılarak genel popülasyon için D vitamini doz kılavuzu çıkarılmak istendiğinde bu kılavuzun yaş grubuna, vücut ağırlığına, etnik kökene (cilt tipi) ve yaşanan bölgeye spesifik olarak çıkarılması gerekmektedir (75, 76).

AADMD, Gelişmiş Tıp ve Diş Hekimleri Amerikan Akademisi; EMAS, Avrupa Menapoz Andropoz Derneği; ESCEO, Avrupa Osteoporoz ve Osteoartrit Klinik ve Ekonomi Derneği; ESPGHAN, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Nutrisyon Derneği; EVIDAS, Avrupa D Vitamini Birliği; SBEM, Brezilya Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

4.13. Dünya Geneline D Vitamini Eksikliği

4.13.1. Kuzey Amerika'da D vitamini düzeyleri (Kanada ve Meksika'yı içerir)

Kuzey Amerika' da Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışması (NHANES) tarafından D vitamini düzeyleri hakkında yapılan çalışma yayınlanmıştır. Serum 25(OH)D' nin 30-50 nmol/L' den düşük seviyeleri 60 ve üzeri yaşlara göre 20-39 yaşlarda daha fazladır. 60 yaş ve üzerinde gözlenen yüksek serum 25(OH)D2 konsantrasyon seviyelerinin sebebi reçetelenen D2 vitamin takviyelerine bağlanabilir. Total popülasyonda (çocuklar ve ergenler de dahil) anlamlı 25(OH)D serum seviyesi İspanyol olmayan zencilerde en düşükken (46.6 nmol/L) İspanyol olmayan beyazlarda en yüksektir (75.2 nmol/L). Total popülasyonda (çocuklar ve ergenleri de kapsar) ortalama 25(OH)D seviyesi 58.3 nmol/L olarak ölçülmüş olup %36.8' in konsantrasyonu 50 nmol/L' nin altındadır (16).

4.13.2. Güney Amerika'da D vitamini düzeyleri

Yapılan çeşitli çalışmalarda serum 25(OH)D seviyesinin 50 nmol/L altında oluşunun yüksek prevalanslı olduğu gösterilmiştir. Arjantin' de bakımevinde kalan kadınların %86' sının serum 25(OH)D seviyesinin 50 nmol/L' nin altında olduğu gözlenmiştir (16).

4.13.3. Avrupa'da D vitamini düzeyleri

Veriler İzlanda, Norveç, İrlanda, Birleşik Krallık, Hollanda, Almanya ve Yunanistan'dan alınmış olup LC-MS/MS ve NIST ile standart hale getirilip ülkeler arasında kıyaslama yapılmıştır. D vitamini seviyelerinin enlem ve daha az güneş ışığına rağmen genellikle Akdeniz ülkelerine göre İskandinav ülkelerde daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun nedeni Norveç ve İsveç için morina balığı, morina balığı karaciğeri, morina karaciğer yağı tüketimine; beyaz ten ve daha fazla güneşlenmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Avrupa ülkelerinde serum 25(OH)D ve paralel arasında pozitif korelasyon vardır. Birleşik Krallık'taki Ulusal Diyet ve Beslenme Araştırması'nda yetişkinlere kıyasla yaşlılarda düşük serum 25(OH)D seviyesi olduğu gösterilmiştir. Buna ilave olarak ergen ve genç yetişkinlerde 25(OH)D serum düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir. Bakımevindekilerde ve kalça kırığı olanlarda D vitamini seviyesinin düşük olduğu belirtilmiştir. İsviçre'de bakımevinde olmayan yaşlılarda çok düşük serum 25(OH)D seviyeleri olduğu gözlenmiştir. İtalya ve Yunanistan'da fazla güneş alan ülkeler içinde serum 25(OH)D seviyesinin bir miktar düşük olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi fazla pigmentli cilt ve yazın sıcak olması nedeniyle ev içinde geçirilen sürenin uzun olması düşünülebilir. Yerel halkla kıyaslandığında Avrupalı olmayan göçmenlerde serum 25(OH)D seviyesinin çok düşük olduğu gözlenmiştir. Hamile göçmenlerde genellikle 25(OH)D seviyesi 25 nmol/L' nin altında gözlenmektedir (15).

4.13.4. Ortadoğu'da D vitamini düzeyleri

Güneş ışığı bol olmasına rağmen bu ülkelerde D vitamini beklenenin altındadır. Türkiye, Ürdün ve Suudi Arabistan'da 25(OH)D düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşüktür. Kadınlardaki düşük D vitamini düzeyinin nedeninin kadınlardaki geleneksel giyim tarzına bağlı olduğu düşünülmektedir. Vücutlarının çoğunu kapatan giyim tarzları nedeniyle serum 25(OH)D seviyesi Suudi Arabistan'daki kadınlarda çok daha düşüktür. Diğer faktör de aşırı sıcak nedeniyle kapalı ortamda geçirilen sürenin uzun olması ve güneş görme sürelerinin kısa olmasıdır (16).

4.13.5. Asya'da D vitamini düzeyleri

Yekaterinburg'da, Rusya'da kalça kırığı olanlarda düşük D vitamini düzeyi gözlenmiştir. Çocuklarda raşitizm vakalarının yaygın olarak görüldüğü Mongolya'daki çocuklarda ve kadınlarda D vitamini düzeyi düşüktür. Çin'de ergen kız ve erkeklerde çok düşük 25(OH)D konsantrasyonları gözlenmiştir. 13 ve 27 derece paralelleri arasındaki Hindistan'da D vitamini düzeyleri beklenenin altındadır. Koyu cilt, vücudu kapatan kıyafetler ve güneşten kaçınma davranışı bunun sebebi olabilir. Malezya ve Japonya gibi Güneydoğu Asya ülkelerindeki D vitamini düzeyleri daha iyi durumdadır (16).

4.13.6. Afrika'da D vitamini düzeyleri

Doğu ve Batı Afrika'daki D vitamini düzeyleri yeterlidir. Tüberkülozlu hastalarda bile D vitamini düzeyleri yeterlidir. Güney ve Kuzey Afrika'da düşük D vitamini düzeyleri gözlenmiştir (16).

4.13.7. Okyanusya'da D vitamini düzeyleri

Okyanusya'da güneşli iklime rağmen 50nmol/L' nin altındaki D vitamini düzeyleri alışılmamış değildir. 3 farklı bölgede yapılan araştırmaya göre Avustralya' yüksek 25(OH)D seviyeleri gözlenmiştir, Tazmanya'da serum 25(OH)D seviyeleri 50nmol/L'nin altında bulunmuştur (67.3%). Aynı zamanda hamile kadınlarda yetersiz vitamin D seviyelerinin yüksek prevalanslı olduğu gözlenmiştir (16).

4.13.8. Göçmenlerde D vitamini düzeyleri

Kuzey Amerika, Norveç, Hollanda'da yaşayan göçmenlerde D vitamini düzeyi düşüktür. Hollanda'da yaşamakta olan Türklerin %41' inde, Faslıların %36' sında, Güney Asyalıların %51' inde 25(OH)D düzeyinin 25nmol/L' nin altında olduğu bulunmuştur (4, 17, 18).

4.14. D Vitamini Toksitesi

D vitamini toksitesi doktorların ve diğer sağlık çalışanlarının ilgisini çekmektedir. Genellikle çocuklar ve yetişkinler için D vitamini hipersensivitesi olanlar hariç 100 ng/mL (250nmol/L) üzeri serum 25(OH)D konsantrasyonu güvenli sayılmaktadır. D vitamini hipersensivitesi olan bebeklerde peri yüzü, aortik stenoz, mental reterdasyon ve hiperkalsemi semptomlarının eşlik ettiği Williams-Beuren Sendromu görülmüştür. Endokrin Derneği kılavuzları D vitamini toksitesinin aşırı nadir görülmediğini fakat D vitamini toksikasyonu kabul edilmesi için 25(OH)D konsantrasyonunun en az 150 ng/mL (375 nmol/L) olması gerektiği bildirilmiştir (75).

Aşırı D vitamininin ilk belirtisi düşük PTH seviyesinden dolayı sekonder renal tübüllerden emilimi azalan kalsiyumdan dolayı azalmış üriner kalsiyum ekskresyonudur. Renal ekskresyonunun azalmasıyla böbrekler diyet ve kemik mobilizasyonundan kalsiyumun sirkülasyona girişini sağlayamaz ve serum kalsiyum düzeyi artar. PTH düzeyindeki düşüş aynı zamanda böbrekten fosfat ekskresyonunu da düşürür (75).

Artmış 25(OH)D konsantrasyonu doğrudan bağırsaktaki vitamin bağlayıcı reseptörlerle (VDR) etkileşir böylelikle intestinal kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu artmış olur. Bu da serum kalsiyum ve serum fosfat düzeyinde artışa ve süper-satürasyonlu kalsiyum fosfat ürünü oluşumuna neden olur. Bu ürün böbrek gibi yumuşak dokularda biriktirilip sonucunda nefrokalsinozis ve aterosklerotik vasküler kalsifikasyon görülür. Hiperkalsemi vazokonstriksiyona sebep olur bu da hipertansiyonla sonuçlanır. Hiperkalsemi konstipasyon, depresyon, konfüzyon, poliüre ve polidipsi ve kardiyak aritmi gibi spesifik olmayan semptomlara neden olur. Bebeklerde hiperkalsemi sonucu fiziksel ve mental gelişmede bozukluklar görülür. Hamile kadınlarda hipervitaminoz D sonucu fetusta hasar ve fetüste hipoparatiroidizm nedeniyle bebek doğduğunda hipokalsemi nedeniyle tetani ve konvülsiyon vakaları görülmektedir (75).

D vitamininin yağda çözünen vitaminler arasında toksiteye en az neden olabilecek vitamin çeşidi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Dudenkov ve arkadaşları D

vitamini toksitesini değerlendirmek için 2002 ile 2011 yılları arasında 20,000'den fazla serum 25(OH)D ölçümü yapmış olup sadece hiperkalsemisi olan bir kişinin kanında yüksek 25(OH)D konsantrasyonu (364 ng/mL; 910 nmol/L) gözlemlenmiştir (77).

Pietras ve arkadaşları sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada bireylere 2 hafta boyunca ve bunu takiben 6 yıla kadar 50,000 IU D2 vitamini (günlük yaklaşık 3300 IU' ye eşdeğer) vermiş olup D vitamini toksitesine rastlamamışlardır. İstikrarlı şekilde Ekwaru ve arkadaşları Kanadalı yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada bireylere günlük 20,000 IU D3 vitamini vermiş olup hiçbir toksik yan etki gözlemlenmemişlerdir. Obezlerin normal bireylere göre 2,5 kat daha 25(OH)D' ye ihtiyaçları olduğu belirtilmiştir (75, 77).

D vitamini toksikasyonu durumunda öncelikle yapılması gereken D vitaminini kesmektir. Serum fizyolojik ile intravenöz hidrasyon yapıp, loop diüretiklerinden furosemidi 1-2 mg/kg /gün 4-6 doz verilerek vücuttan kalsiyum atımını arttırılmaya çalışılır. Hiperkalsemi devam ediyorsa prednisolon 1-2 mg/kg/gün 6 dozda (etkisini 24-48 saatte gösterir) subkutan kalsitonin (2 -4 IU/kg 2-4 dozda) birlikte verilebilir. D vitamini yarı ömrü uzun olduğundan değerinin normale dönmesi haftalar alabilir (81).

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. Bölge Hakkında Genel Bilgiler

Araştırma Zonguldak ili Kdz. Ereğli ilçesi Uzunmehmet Mahallesi'nde bulunan Eczane Cansu'da yapılmıştır.

Kdz.Ereğli bağlı bulunduğu Zonguldak ilinin batı ucunda, 41 derece 51 dakika kuzey enlemi ile 31 derece 25 dakika doğu boylamında yer almaktadır. Karadeniz, ilçenin kuzey ve kuzeybatısındadır. İlçenin doğusunda Zonguldak merkez ilçe ile Devrek ilçesi, Güneyinde ise Bolu ilinin Akçakoca ve Yığılca ile Zonguldak ilinin Alaplı ilçesi bulunmaktadır.

Ereğli, 782 kilometrekarelik (73.008 hektar) yüzölçümü ile Zonguldak'ın en büyük ilçesidir. Batı Karadeniz' in sahile dik yamaçlarla inen doğal yapısı, Ereğli'ye hakimdir. Yükseklikleri 200-250 metre arasında değişen tepeler, ilçenin genel görüntüsü içinde öne çıkmaktadır. Ereğli - Alaplı arasındaki kesintisiz tepeler Ereğli'nin önemli bir özelliğidir. Arazi, genel olarak, dağlık ve engebelidir. Yer yer derin vadilerle kesilen arazi, Zonguldak'a doğru yükselmeye başlar. İl sınırları içindeki yükselti, 2000 metreyi geçmez. İlçede büyük ova ve yayla yoktur. Kdz. Ereğli, il genelinin aksine, %0-10 eğimi ile sinai kentleşmeye çok elverişli bir yapıdadır (<http://ereglitso.org.tr/eregli-cografi>, 14.10.2018).

5.2 Araştırma Modeli

Bu araştırma, analitik araştırma modellerinden biri olan kesitsel (crosssectional) bir araştırmadır. Bu çalışmada “D Vitamini Eksikliğinde Görülen Hastalıklar ve D Vitamini Eksiliğine Etki Eden Faktörler ve Bu Hastalara Farmasötik Bakım Sağlanmasında Klinik Eczacının Rolü” incelenmiştir.

5.3 Araştırma Evreni

Araştırma evrenini, Şubat 2018- Haziran 2018 tarihleri arasında Kdz. Ereğli ilçesinde Eczane Cansu' ya D vitamini eksikliği ile başvuran 260 hasta oluşturmaktadır. Eczane Cansu' ya başvuran 260 hastayla görüşülerek bu konu hakkında anket yapılmıştır.

Anket sonunda hastaların verileri toplanarak bugüne kadar yapılmış olan diğer çalışmalarla kıyaslanmıştır.

5.4. Araştırmanın Değişkenleri

5.4.1. Araştırmanın bağımsız değişkenleri

Yaş

Cinsiyet

Günde kaç dk güneş ışığına maruz kalındığı

Güneş kremi kullanma durumu

Haftada ne sıklıkla fiziksel aktivite yapıldığı

Giyim tarzı

Süt ve süt ürünlerinin haftada ne sıklıkla tüketildiği

Et ve et ürünlerinin haftada ne sıklıkla tüketildiği

Sebze ve meyve ürünlerinin haftada ne sıklıkla tüketildiği

Ne sıklıkla balık ve deniz mahsulleri tüketildiği

Sigara kullanım durumu

Alkol kullanım durumu

Son 1.5 sene içerisinde geçirilen kronik hastalıklar

Kronik hastalıklara bağlı olarak kullanılan ilaç etkin maddeleri

Son 1.5 sene içerisinde geçirilen akut hastalıklar

Son 1.5 sene içerisinde kullanılan vitamin ve mineraller

5.4.2 Araştırmanın bağımlı değişkenleri

D vitamini düzeyi

5.5. Araştırmada Kullanılan Araçlar

Araştırmada D vitamini eksikliği olan hastaların yaşları, cinsiyetleri, D vitamini değerleri, D vitamini düzeylerini etkileyecek yaşam tarzı alışkanlıkları, fiziksel aktivite alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, sigara kullanım durumları, kronik hastalık durumları, son 1,5 sene içinde akut hastalık geçirip geçirmediği, düzenli kullanmakta

oldukları ilaçlar, D vitamini dışında besin takviyesi kullanım durumları ile ilgili 26 soruluk anket formu uygulanmıştır.

Araştırmada kullanılacak anket soruları belirlenirken “Use of a Questionnaire to Assess Vitamin D Status in Young Adults” , “A Short Questionnaire for Assessment of Dietary Vitamin D Intake” ve literatürdeki diğer çalışmalar incelenip bu kaynaklar örnek alınarak anket soruları ve anket formu hazırlanmıştır.

5.6. Verilerin Toplanması ve Analizi

Anket yapıldıktan sonra toplanmış olan verilerin analizi excel, SPSS ve minitab ile yapıldı. Nitel değişkenlere ilişkin veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile, nicel değişkenlere ilişkin veriler Aritmetik Ortalama (\bar{x}) ve Standart Sapma (SS) ile sunuldu.

25(OH)D vitamini “ng/ml” olarak ölçülmüştür. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda D vitamini birimi “mmol/L” olarak da gösterilmektedir. 1 ng/ml 25(OH)D düzeyi nmol/L’ ye çevirilmek istendiğinde 2.496nmol/L’ ye denk gelmektedir. D vitamini seviyeleri istatistiksel analizlerde 25(OH)D 20 ng/ml’ nin altında ve üzerinde olarak değerlendirilmiştir. 20 ng/ml’ nin altındaki 25(OH)D değerleri D vitamini eksikliği ; 21-29 ng/ml aralığındaki 25(OH)D seviyeleri D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilmiştir. 25(OH)D’ nin 10-24 ng/ml aralığında olması “hafif veya orta D vitamini eksikliği” ; ≤ 10 ng/ml düzeyi ise “ciddi D vitamini eksikliği” olarak değerlendirilmiştir. D vitaminininin 25-80 ng/ml aralığındaki seviyeleri yeterli olarak kabul edilmiş olup 80 ng/ml’ nin üzerindeki 25(OH)D seviyeleri ise toksiteye sebep olabilecek doz olarak değerlendirilmiştir. Araştırmadaki sınıflandırma yapılırken “Mayo Medical Laboratories” referans kaynak olarak kullanılmıştır (79).

5.7. Araştırmanın Süresi ve Maliyeti

Araştırma üzerinde Eylül 2017’ den itibaren çalışılmaya başlanmıştır. Anket soruları Ocak 2018’de son halini almıştır ve Şubat 2018’ de etik kurulu onayı alınmıştır. 2018 Şubat-Haziran arasında hastalara anket formları uygulanmıştır. Anket validasyonu yapıldıktan sonra analizi 2018 Haziran-Eylül arasında yapılmıştır.

6. BULGULAR

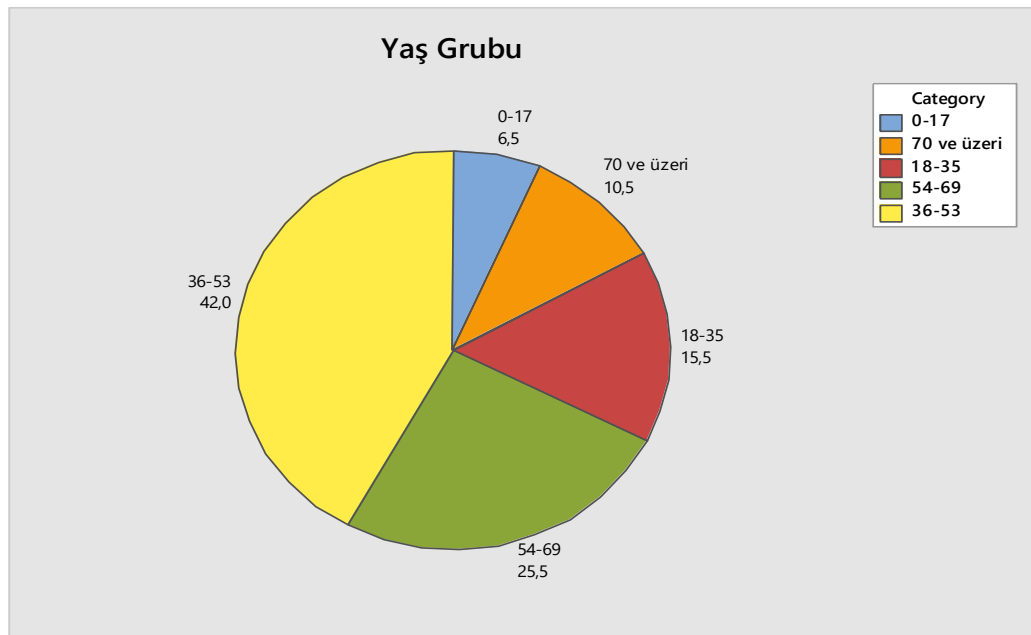
6.1. Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Tablo 6.1. Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

| Yaş Grubu | n | % |
|-----------------|-----|------|
| 0-17 | 13 | 6,5 |
| 18-35 | 31 | 15,5 |
| 36-53 | 84 | 42 |
| 54-69 | 51 | 25,5 |
| 70 ve üzeri | 21 | 10,5 |
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 31 | 15,5 |
| Kadın | 169 | 84,5 |
| Genel Toplam | 200 | 100 |

P<0,05

Tablo 6.1.' de araştırmaya katılan hastaların sosyo-demografik verileri belirtilmiştir. Araştırmaya katılanların %6,5' i 0-17 yaş grubu arasında, %15,5 'i 18-35 yaş grubu arasında, %42'si 36-53 yaş grubu arasında, %25,5' i 54-69 yaş grubu arasında, %10,5' i 70 yaş ve üzeri yaş grubundadır. Katılımcıların yaş ortalaması 47,46'dır. Şekil 6.1' de katılımcıların yaş grubu yüzdeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 6.1. Katılımcıların Yaş Grubu Yüzdeleri Daire Grafiği

Araştırmaya katılan hastaların %84,5'i kadın, %15,5'i erkektir. Cinsiyet yaş dağılımı incelendiğinde 0-17 yaş grubunda bulunan erkekler %1' lik; kadınlar %5,5' lik dilimi, 18-35 yaş grubunda bulunan erkekler %1,5' lik; kadınlar %14' lük dilimi, 36-53 yaş grubunda bulunan erkekler %5,5' lik; kadınlar %36,5' lik dilimi, 54-69 yaş grubunda bulunan erkekler %5,5' lik; kadınlar %20' lik dilimi, 70 yaş ve üzerinde bulunan erkekler %2' lik; kadınlar %8,5' lik dilimi oluşturmaktadır. Kadınların yaş ortalaması 46,47 , erkeklerin yaş ortalaması 52,83' dür.

Tablo incelendiğinde $p < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

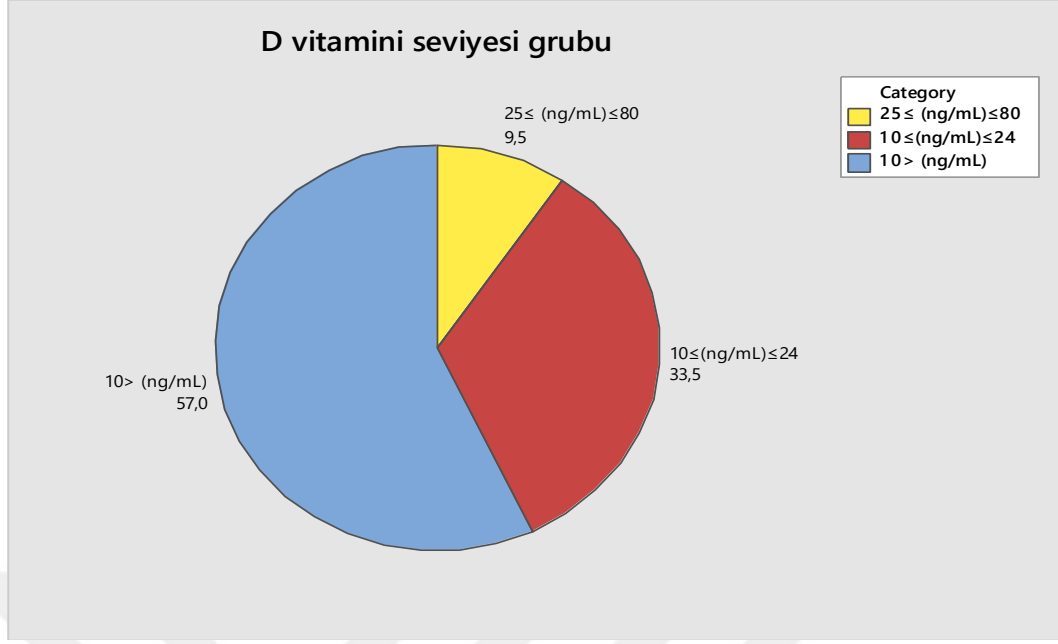
6.2. D Vitamini Düzeyleri ve Sosyo-Demografik Özellikleri

Tablo 6.2.1. Araştırmaya Katılanların D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| D vitamini seviyesi grubu | Toplam | % |
|---------------------------|--------|------|
| 10> (ng/mL) | 114 | 57 |
| 10≤(ng/mL)≤24 | 67 | 33,5 |
| 25≤(ng/mL)≤80 | 19 | 9,5 |
| Genel Toplam | 200 | 100 |

$P < 0,05$

Tablo 6.2.1.'de araştırmaya katılanların D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre; 10 ng/mL' nin altında ciddi D vitamini yetersizliği olan 114 kişi bulunmuş olup toplam katılımcıların %57' sini oluşturmaktadır. 10≤(ng/mL)≤24 arası D vitamini düzeyine sahip kişilerin sayısı 67 bulunmuş olup toplam katılımcıların %33,5' ini oluşturmaktadır. 25≤(ng/mL)≤80 arası D vitamini düzeyine sahip kişilerin sayısı 19 bulunmuş olup toplam katılımcıların %9,5' ini oluşturmaktadır. Yapmış olduğum çalışma D vitamini eksikliği ile Eczane Cansu' ya başvuran hastalardan oluşmaktadır ve ciddi D vitamini eksikliğine sahip kişilerin oranı yüksek bulunmuştur. Şekil 6.2' de katılımcıların D vitamini düzeyleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



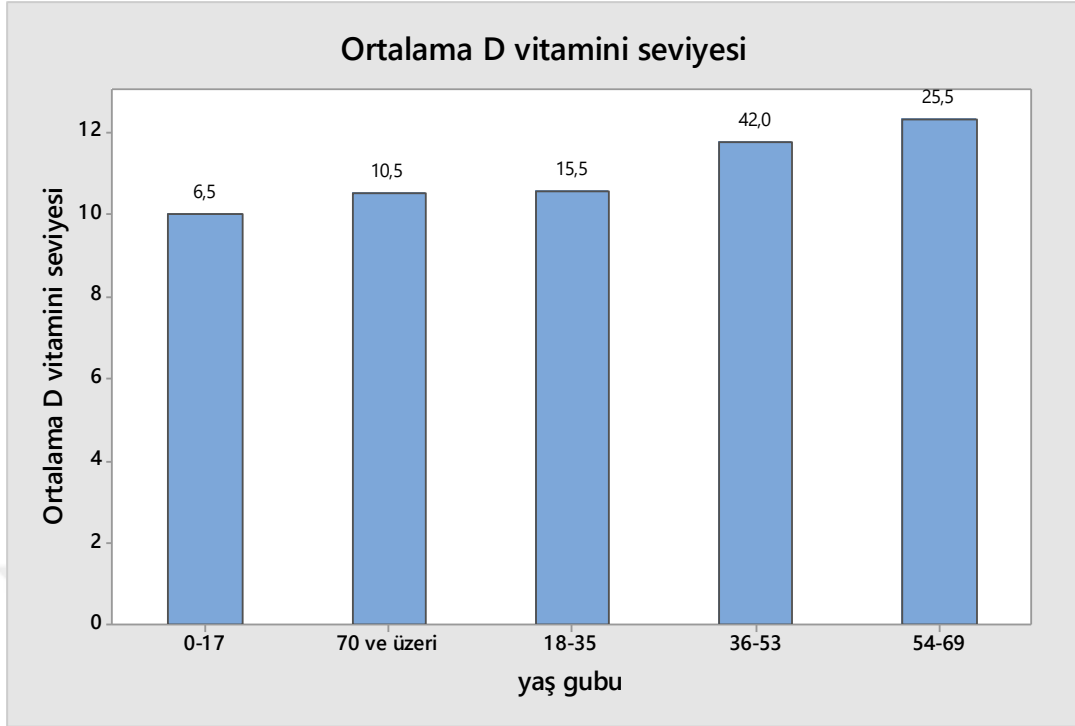
Şekil 6.2. Katılımcıların D Vitamini Düzeyleri Daire Grafiği

Tablo 6.2.2. Araştırmaya Katılanların Yaşlarına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Yaş Grubu | Ortalama D vitamini seviyesi | n | % | Standart Sapma ± |
|--------------|------------------------------|-----|------|------------------|
| 0-17 | 10,00 | 13 | 6,5 | 8,14 |
| 18-35 | 10,56 | 31 | 15,5 | 6,51 |
| 36-53 | 11,75 | 84 | 42 | 9,62 |
| 54-69 | 12,29 | 51 | 25,5 | 8,66 |
| 70 ve üzeri | 10,52 | 21 | 10,5 | 7,42 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$P < 0,05$

Tablo 6.2.2.'de araştırmaya katılanların yaşlarına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre; 0-17 yaş grubunun vitamin düzeyi ortalaması $10.00 \pm 8.14 \text{ ng/ml}$, 18-35 yaş grubunun $10.56 \pm 6.51 \text{ ng/ml}$, 36-53 yaş grubunun $11.75 \pm 9.62 \text{ ng/ml}$, 54-69 yaş grubunun $12,29 \pm 8.66 \text{ ng/ml}$, 70 yaş ve üzerinin $10.52 \pm 7.42 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.3.'te katılımcıların yaş ve ortalama D vitamini seviyeleri sütun grafiğinde gösterilmiştir.



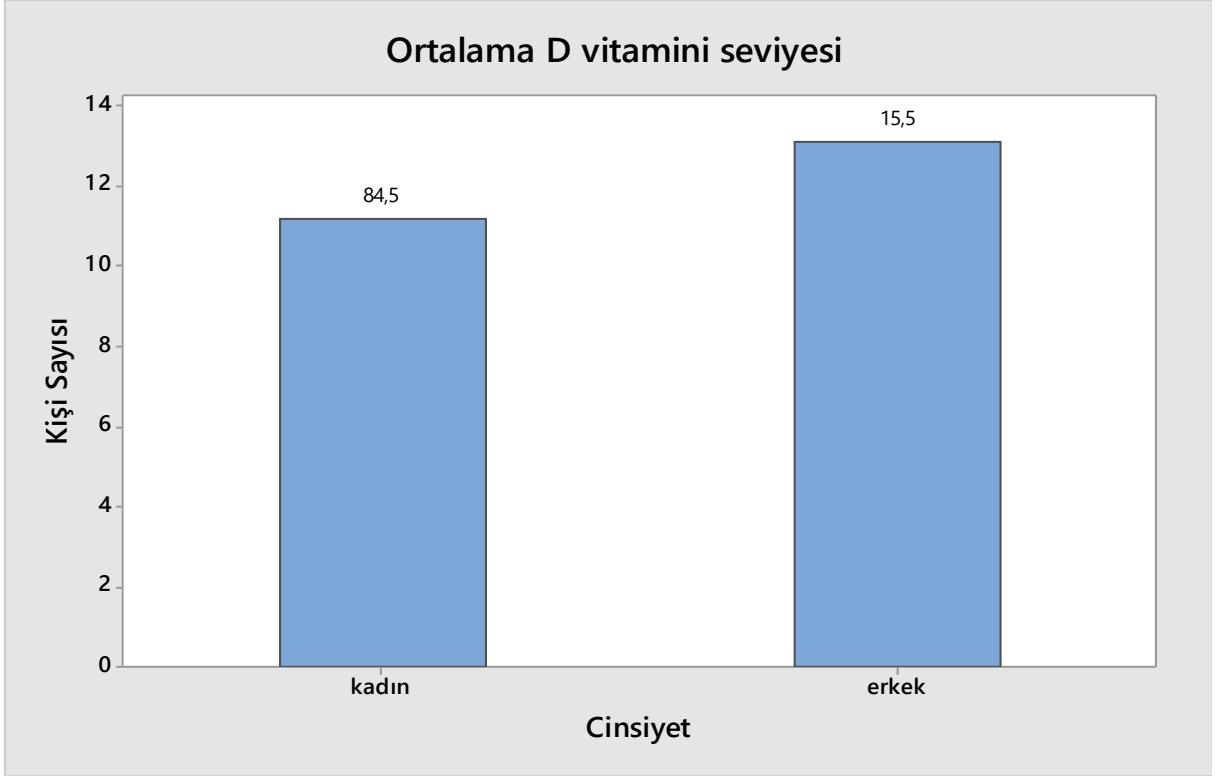
Şekil 6.3. Katılımcıların Yaş ve Ortalama D Vitamini Seviyeleri Sütun Grafiği

Tablo 6.2.3. Araştırmaya Katılanların Cinsiyetlerine Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Cinsiyet | Ortalama D vitamini seviyesi | n | % | Standart Sapma ± |
|--------------|------------------------------|-----|------|------------------|
| erkek | 13,08 | 31 | 15,5 | 7,30 |
| kadın | 11,16 | 169 | 84,5 | 8,81 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.2.3.' de araştırmaya katılanların cinsiyetlerine göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Erkeklerin vitamin düzeyi ortalaması $13.08 \pm 7.30 \text{ ng/ml}$, kadınların $11.16 \pm 8.81 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur. Kadınlarda D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.4.'te katılımcıların cinsiyete göre ortalama D vitamini seviyeleri sütun grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 6.4. Katılımcıların Cinsiyete Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Sütun Grafiği

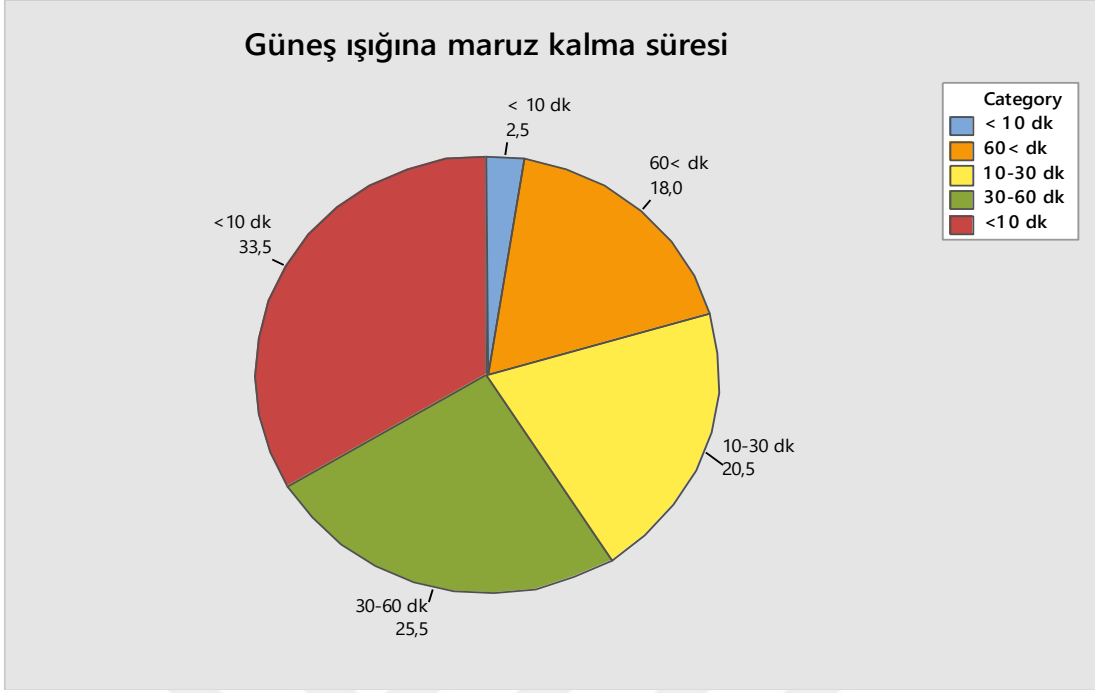
6.3. D Vitamini Düzeyleri ve Alışkanlıkları

Tablo 6.3.1. Araştırmaya Katılanların Günlük Güneş Işığına Maruz Kalma Süresine Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Güneş ışığına maruziyet süresi | Ortalama D vitamini | Kişi sayısı | % | StdSapma D vitamini ± |
|--------------------------------|---------------------|-------------|------|-----------------------|
| <10 dk | 12,85 | 72 | 36 | 9,67 |
| 10-30 dk | 9,38 | 41 | 20,5 | 5,83 |
| 30-60 dk | 10,28 | 51 | 25,5 | 6,50 |
| 60< dk | 12,71 | 36 | 18 | 10,91 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

p<0,05

Tablo 6.3.1.'de araştırmaya katılanların güneş ışığına maruz kalma süresine göre ortalama D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre güneş ışığı maruziyeti “< 10 dk” olanların D vitamini ortalaması 12,85±9,67ng/ml, “10-30 dk” olanların 9.38±5.83ng/ml, “30-60 dk” 10.28±6.50ng/ml, “60< dk” olanların 12.71±10.91ng/ml olarak gözlenmiştir. P<0,05 bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.5.’te katılımcıların güneş ışığına maruz kalma süresine göre ortalama D vitamini düzeyleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 6.5. Katılımcıların Güneş Işığın Maruz Kalma Süresine Göre Ortalama D Vitamini Düzeyleri Daire Grafiği

Tablo 6.3.2. Araştırmaya Katılanların Güneş Kremi Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Güneş kremi kullanma durumu | Ortalama D vitamini | kişi sayısı | % | Std Sapma ± |
|-----------------------------|---------------------|-------------|-----|-------------|
| bazen | 12,81 | 40 | 20 | 12,00 |
| evet | 9,37 | 32 | 16 | 4,20 |
| hayır | 11,56 | 128 | 64 | 8,10 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.2.'de araştırmaya katılanların güneş kremi kullanma durumuna göre ortalama D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre güneş kremi bazen kullananların D vitamini ortalaması $12,81 \pm 12,00$ ng/nL, güneş kremi kullananların $9,37 \pm 4,20$ ng/mL, güneş kremi kullanmayanların $11,56 \pm 8,10$ ng/mL olarak gözlenmiştir. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.6.' da katılımcıların güneş kremi kullanma durumu daire grafiğinde gösterilmiştir.



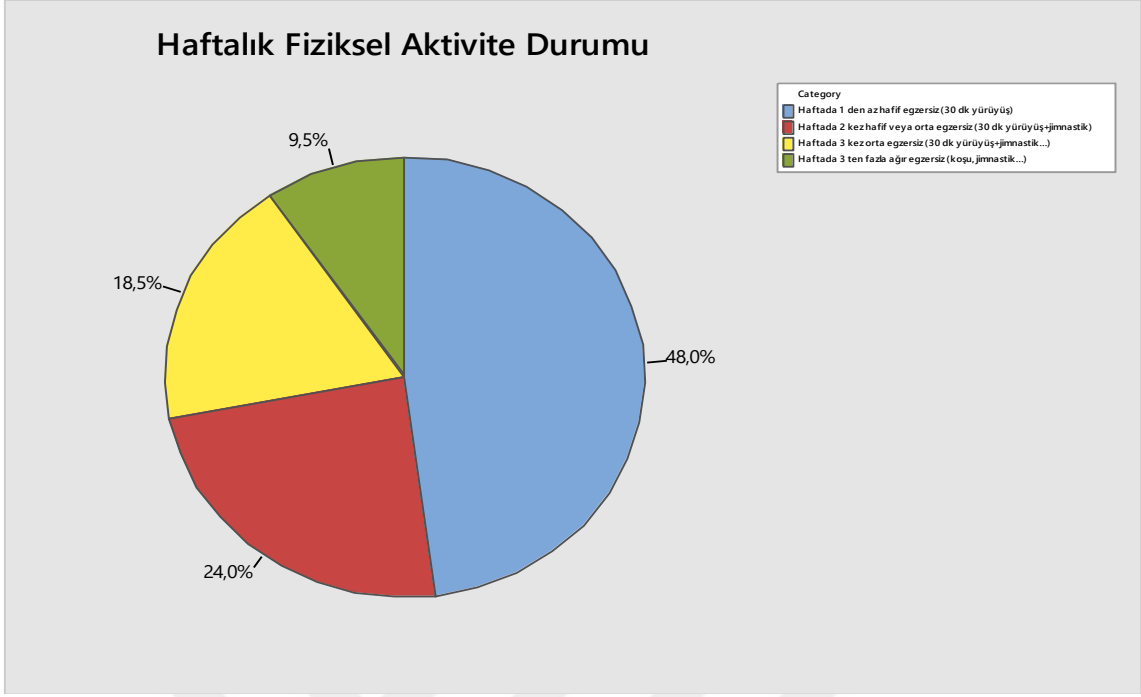
Şekil 6.6. Katılımcıların Güneş Kremi Kullanma Durumu Daire Grafiği

Tablo 6.3.3. Araştırmaya Katılanların Fiziksel Aktivite Yapma Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Haftalık fiziksel aktivite durumu | D vitamini seviyesi | Ortalama D vitamini | n | % | StdSapma ± |
|--|---------------------|---------------------|-----|------|------------|
| Haftada 1 den az hafif egzersiz (30 dk yürüyüş) | 96 | 11,33 | 96 | 48 | 8,75 |
| Haftada 2 kez hafif veya orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik) | 48 | 11,22 | 48 | 24 | 9,90 |
| Haftada 3 kez orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik...) | 37 | 12,36 | 37 | 18,5 | 7,50 |
| Haftada 3 ten fazla ağır egzersiz (koşu, jimnastik...) | 19 | 13,99 | 19 | 9,5 | 6,58 |
| Genel Toplam | 200 | 11,45 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.3.' de araştırmaya katılanların haftalık fiziksel aktivite durumlarına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre haftada 1 den az hafif egzersiz (30 dk yürüyüş) yapanların D vitamini ortalaması $11,33 \pm 8,75 \text{ ng/ml}$, haftada 2 kez hafif veya orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik) yapanların $11,22 \pm 9,90 \text{ ng/ml}$, haftada 3 kez orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik...) yapanların $12,36 \pm 7,50 \text{ ng/ml}$, haftada 3 ten fazla ağır egzersiz (koşu, jimnastik...) yapanların $13,99 \pm 6,58 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmıştır. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.7.' de katılımcıların haftalık fiziksel aktivite durumu daire grafiği olarak gösterilmiştir.



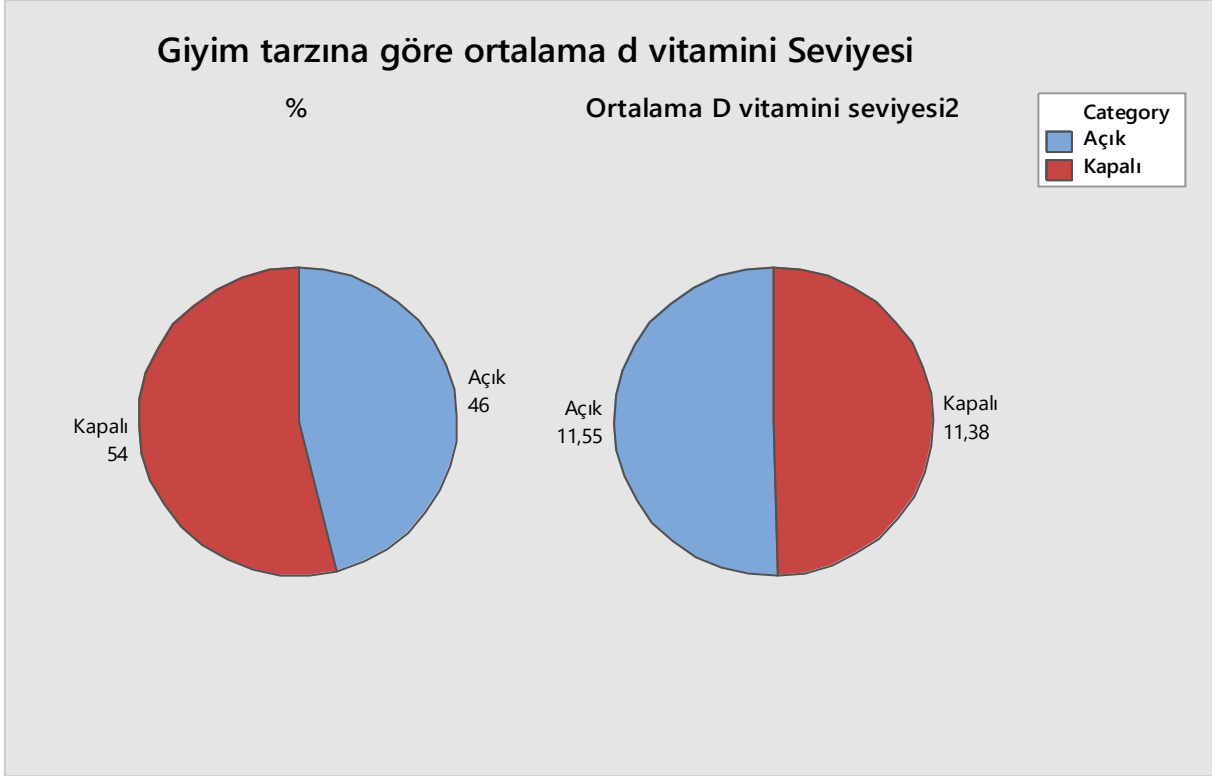
Şekil 6.7. Katılımcıların Haftalık Fiziksel Aktivite Durumu Daire Grafiği

Tablo 6.3.4. Araştırmaya Katılanların Giyim Tarzına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Giyim tarzı | Ortalama D vitamini seviyesi | n | % | StdSapma D vitamini seviyesi ± |
|--------------|------------------------------|-----|-----|--------------------------------|
| Açık | 11,55 | 92 | 46 | 8,62 |
| Kapalı | 11,38 | 108 | 54 | 8,62 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.4.' de araştırmaya katılanların giyim tarzına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre giyim tarzını açık olarak belirtenlerin yani el ve yüz dışındaki bölgeleri de güneş ışığı göre kişilerin ortalama D vitamini seviyesi $11.55 \pm 8.62 \text{ ng/ml}$, giyim tarzını kapalı olarak belirtenlerin ise $11.38 \pm 8.62 \text{ ng/ml}$ olduğu gözlenmiştir. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.8.' de katılımcıların giyim tarzına göre ortalama D vitamini seviyeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



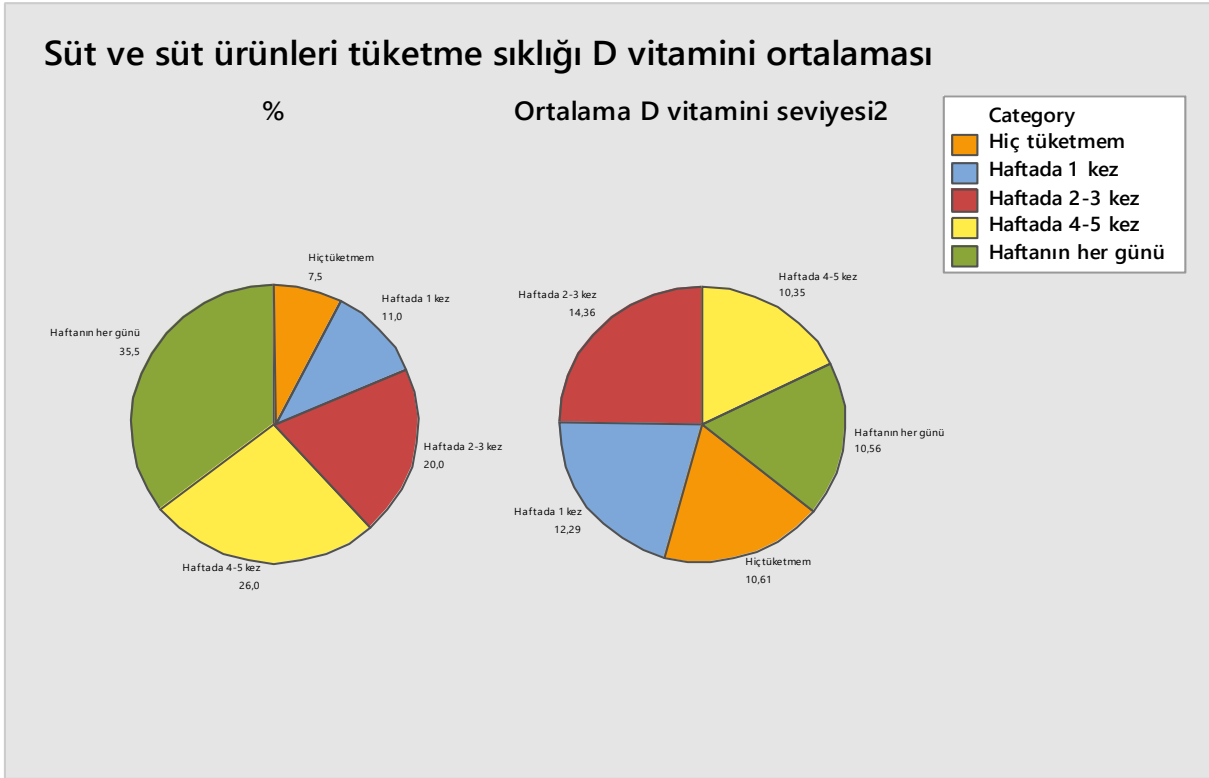
Şekil 6.8. Katılımcıların Giyim Tarzına Göre Ortalama D vitamini Seviyeleri Daire Grafiği

Tablo 6.3.5. Araştırmaya Katılanların Süt ve Süt Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Süt ve süt ürünleri tüketme sıklığı | Ortalama D vitamini seviyesi | n | % | Standart Sapma ± |
|-------------------------------------|------------------------------|-----|------|------------------|
| Haftada 1 kez | 12,29 | 22 | 11 | 10,90 |
| Haftada 2-3 kez | 14,36 | 40 | 20 | 12,44 |
| Haftada 4-5 kez | 10,35 | 52 | 26 | 7,22 |
| Haftanın her günü | 10,56 | 71 | 35,5 | 5,97 |
| Hiç tüketmem | 10,61 | 15 | 7,5 | 6,25 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

p<0,05

Tablo 6.3.5.' de araştırmaya katılanların süt ve süt ürünleri tüketme sıklığına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre haftada 1 kez süt ve süt ürünleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $12.29 \pm 10.90 \text{ ng/ml}$, haftada 2-3 kez tüketenlerin $14.36 \pm 12.44 \text{ ng/ml}$, haftada 4-5 kez tüketenlerin $10.35 \pm 7.22 \text{ ng/ml}$, haftanın her günü tüketenlerin $10.56 \pm 5.97 \text{ ng/ml}$, hiç tüketmeyenlerin $10.61 \pm 6.25 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.9.'da katılımcıların süt ve süt ürünleri tüketme sıklığına göre D vitamini ortalaması daire grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 6.9. Katılımcıların Süt ve Süt Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Ortalaması Daire Grafiği

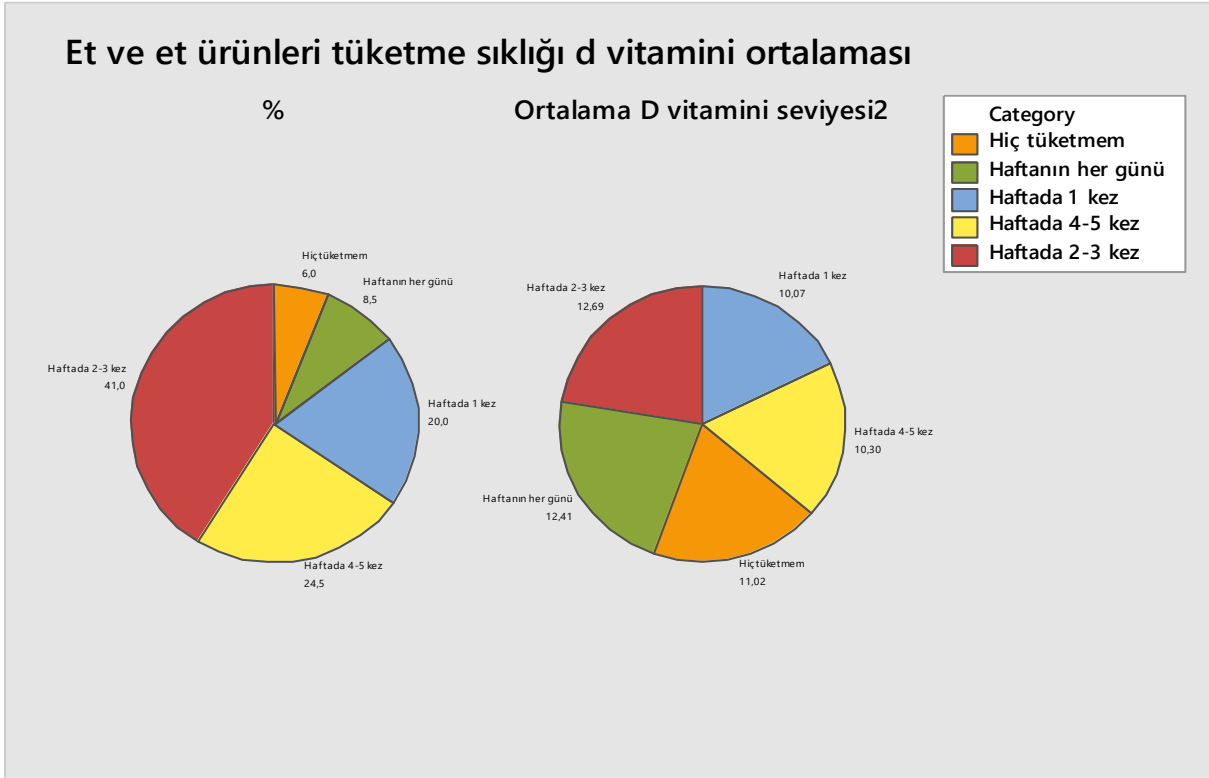
Tablo 6.3.6. Araştırmaya Katılanların Et ve Et Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Et ve et ürünleri tüketme sıklığı | Ortalama D vitamini | n | % | Std Sapma D vitamini seviye ± |
|-----------------------------------|---------------------|-----|------|-------------------------------|
| Haftada 1 kez | 10,07 | 40 | 20 | 6,66 |
| Haftada 2-3 kez | 12,69 | 82 | 41 | 9,53 |
| Haftada 4-5 kez | 10,30 | 49 | 24,5 | 6,73 |
| Haftanın her günü | 12,41 | 17 | 8,5 | 8,75 |
| Hiç tüketmem | 11,02 | 12 | 6 | 13,31 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

p<0,05

Tablo 6.3.6.' da araştırmaya katılanların et ve et ürünleri tüketme sıklığına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre haftada 1 kez et ve et ürünleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $10.07 \pm 6.66 \text{ ng/ml}$, haftada 2-3 kez tüketenlerin $12.69 \pm 9.53 \text{ ng/ml}$, haftada 4-5 kez tüketenlerin $10.30 \pm 6.73 \text{ ng/ml}$, haftanın her günü tüketenlerin $12.41 \pm 8.75 \text{ ng/ml}$, hiç tüketmeyenlerin $11.02 \pm 13.31 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur.

P<0,05 bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.10.' da katılımcıların et ve et ürünleri tüketme sıklığına göre ortalama D vitamini seviyeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



Şekil 6.10. Katılımcıların Et ve Et Ürünleri Tüketme Sıklığına Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği

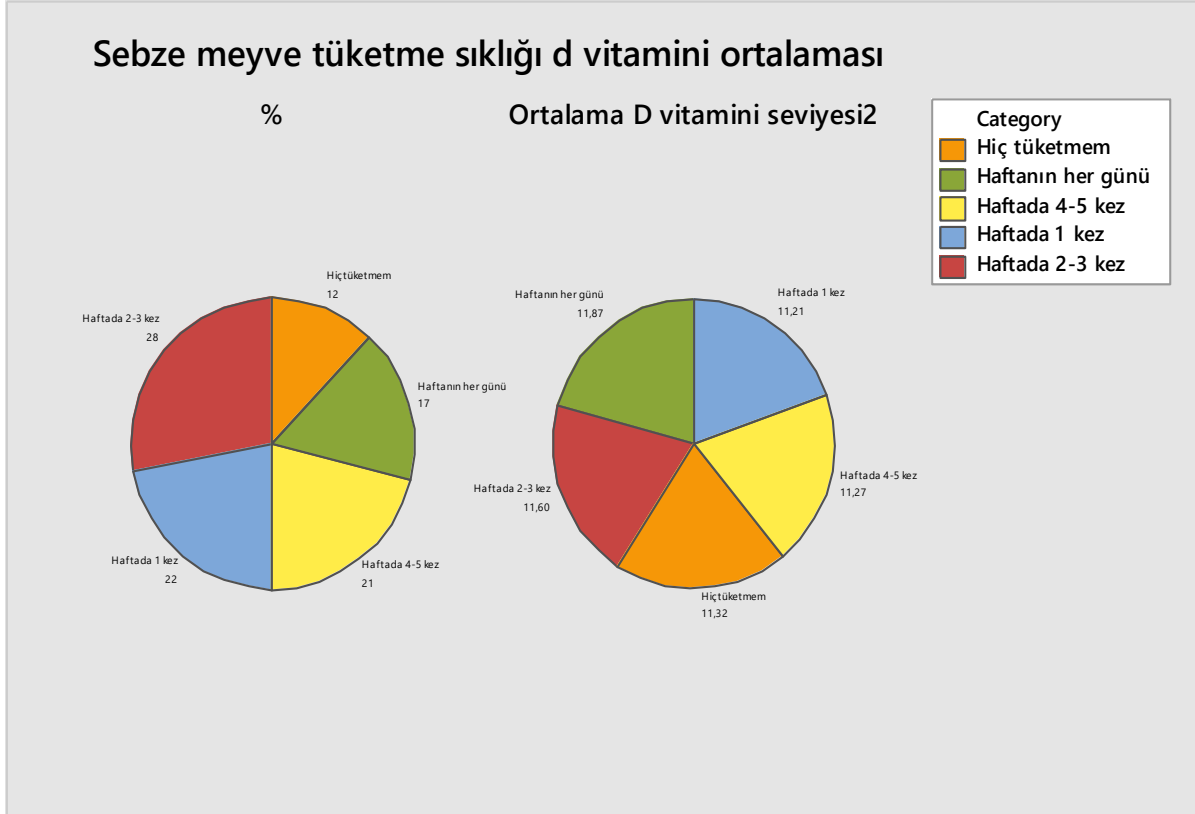
Tablo 6.3.7. Araştırmaya Katılanların Sebze ve Meyve Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Sebze meyve tüketme sıklığı | Ortalama D vitamini | n | % | Std Sapma D vitamini seviye ± |
|-----------------------------|---------------------|-----|-----|-------------------------------|
| Haftada 1 kez | 11,21 | 44 | 22 | 7,53 |
| Haftada 2-3 kez | 11,60 | 56 | 28 | 8,92 |
| Haftada 4-5 kez | 11,27 | 42 | 21 | 7,78 |
| Haftanın her günü | 11,87 | 34 | 17 | 9,99 |
| Hiç tüketmem | 11,32 | 24 | 12 | 9,60 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

p<0,05

Tablo 6.3.7.' de araştırmaya katılanların sebze ve meyve tüketme sıklığına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre haftada 1 kez sebze ve meyve ürünleri

tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $11.21 \pm 7.53 \text{ ng/ml}$, haftada 2-3 kez tüketenlerin $11.60 \pm 8.92 \text{ ng/ml}$, haftada 4-5 kez tüketenlerin $11.27 \pm 7.78 \text{ ng/ml}$, haftanın her günü tüketenlerin $11.87 \pm 9.99 \text{ ng/ml}$, hiç tüketmeyenlerin $11.32 \pm 9.60 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.11.' de katılımcıların sebze meyve tüketme sıklığına göre ortalama D vitamini seviyeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



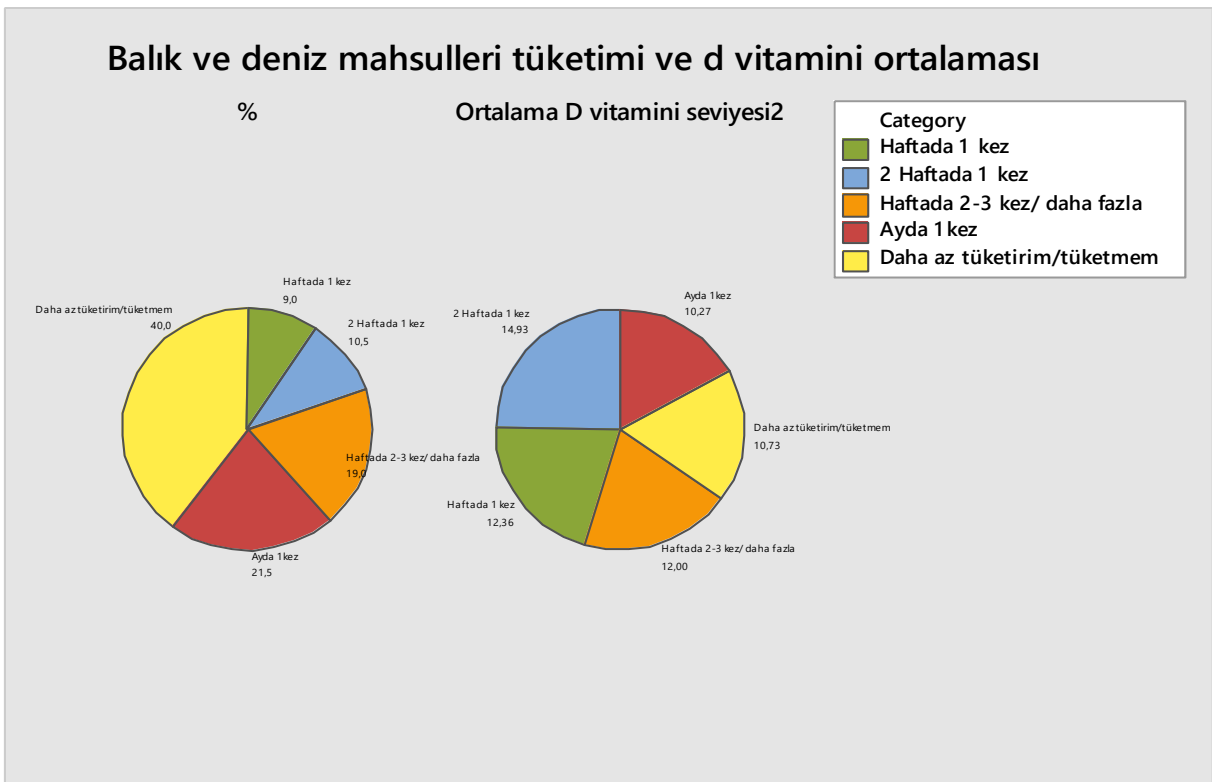
Şekil 6.11. Katılımcıların Sebze Meyve Tüketme Sıklığına Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği

Tablo 6.3.8. Araştırmaya Katılanların Balık ve Deniz Mahsulleri Tüketme Sıklığına Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Balık ve deniz mahsulleri tüketme sıklığı | Ortalama D vitamini | n | % | StdSapma D vitamini seviyesi \pm |
|---|---------------------|-----|------|------------------------------------|
| 2 Haftada 1 kez | 14,93 | 21 | 10,5 | 12,86 |
| Ayda 1kez | 10,27 | 43 | 21,5 | 8,14 |
| Daha az tüketirim/tüketmem | 10,73 | 80 | 40 | 6,52 |
| Haftada 1 kez | 12,36 | 18 | 9 | 9,23 |
| Haftada 2-3 kez/ daha fazla | 12,00 | 38 | 19 | 9,64 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.8.' de araştırmaya katılanların balık ve deniz mahsulleri tüketme sıklığına göre D vitamini düzeylerinin dağılımı verilmiştir. Buna göre 2 haftada 1 kez balık ve deniz mahsulleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $14.93 \pm 12.86 \text{ ng/ml}$, ayda 1 kez tüketenlerin $10.27 \pm 8.14 \text{ ng/ml}$, haftada 1 kez tüketenlerin $12.36 \pm 9.23 \text{ ng/ml}$, haftada 2-3 ve daha fazla tüketenlerin $12.00 \pm 9.64 \text{ ng/ml}$, daha az ve hiç tüketmeyenlerin $10.73 \pm 6.52 \text{ ng/ml}$ olarak bulunmuştur. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.12.' de katılımcıların balık ve deniz mahsulleri tüketimine göre D vitamini ortalaması daire grafiğinde gösterilmiştir.



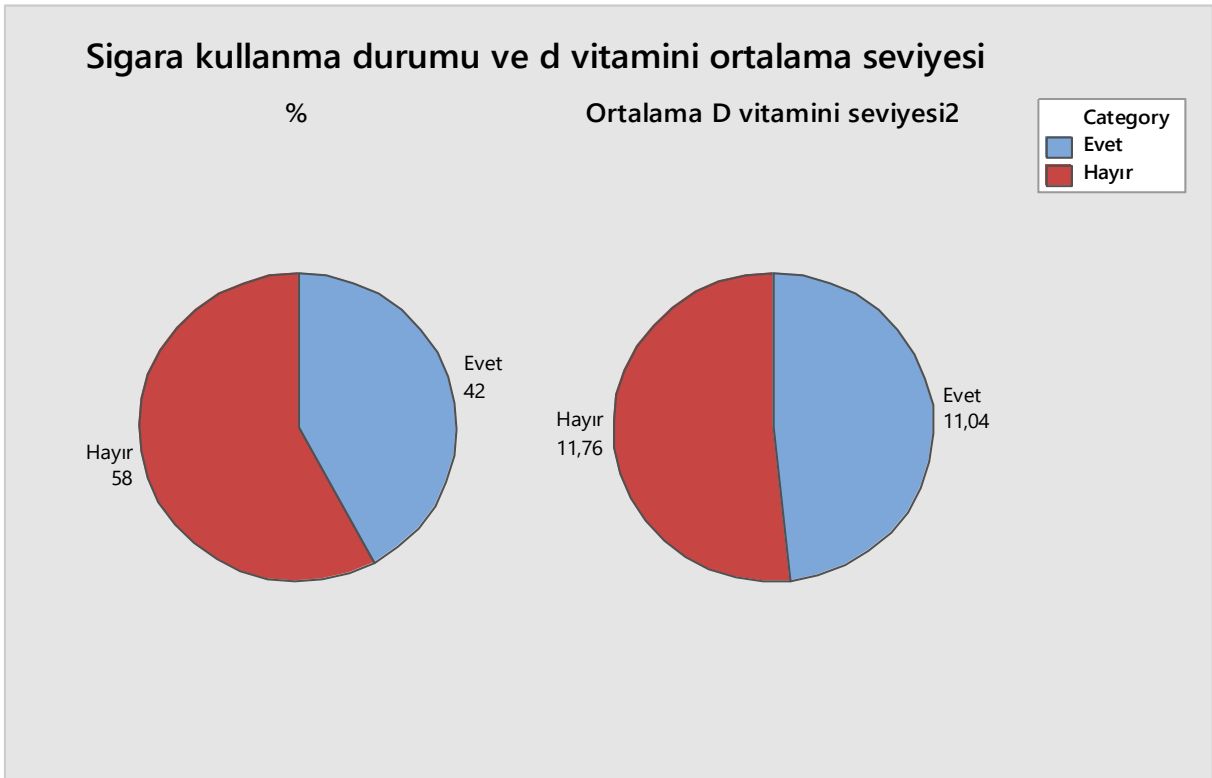
Şekil 6.12. Katılımcıların Balık ve Deniz Mahsulleri Tüketimine Göre D Vitamini Ortalaması Daire Grafiği

Tablo 6.3.9 Araştırmaya Katılanların Sigara Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Sigara kullanma durumu | Ortalama D vitamini | n | % | StdSapma D vitamini seviye |
|------------------------|---------------------|-----|-----|----------------------------|
| Evet | 11,04 | 84 | 42 | 8,79 |
| Hayır | 11,76 | 116 | 58 | 8,49 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.9.' da araştırmaya katılanların sigara kullanma durumuna göre D vitamini düzeylerinin dağılımları verilmiştir. Buna göre sigara kullananların ortalama D vitamini düzeyi $11.04 \pm 8.79 \text{ ng/ml}$, sigara kullanmayanların $11.76 \pm 8.49 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmış olup sigara kullanmayanlarda D vitamini düzeyi ortalamasının daha yüksek olduğu bulunmuştur. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. Şekil 6.13.' te katılımcıların sigara kullanma durumuna göre ortalama D vitamini seviyeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



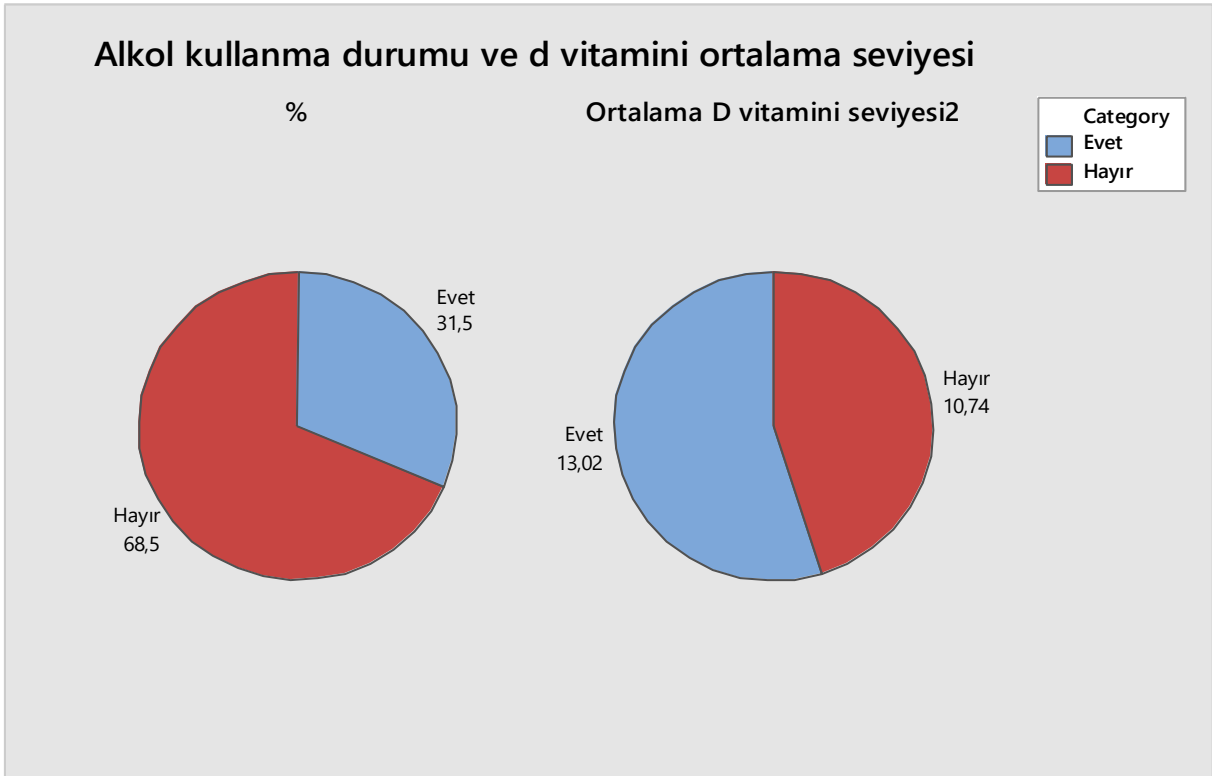
Şekil 6.13. Katılımcıların Sigara Kullanma Durumuna Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği

Tablo 6.3.10. Araştırmaya Katılanların Alkol Kullanma Durumuna Göre D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

| Alkol kullanma durumu | Ortalama D vitamini seviyesi2 | n | % | StdSapma D vitamini seviyesi2 |
|-----------------------|-------------------------------|-----|------|-------------------------------|
| Evet | 13,02 | 63 | 31,5 | 10,07 |
| Hayır | 10,74 | 137 | 68,5 | 7,77 |
| Genel Toplam | 11,46 | 200 | 100 | 8,60 |

$p < 0,05$

Tablo 6.3.10.' da araştırmaya katılanların alkol kullanma durumuna göre D vitamini düzeylerinin dağılımları verilmiştir. Buna göre alkol kullananların ortalama D vitamini düzeyi $13.02 \pm 10.07 \text{ ng/ml}$, alkol kullanmayanların $10.74 \pm 7.77 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmıştır. $P < 0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. şekil 6.14.' te katılımcıların alkol kullanma durumuna göre ortalama D vitamini seviyeleri daire grafiğinde gösterilmiştir.



şekil 6.14. Katılımcıların Alkol Kullanma Durumuna Göre Ortalama D Vitamini Seviyeleri Daire Grafiği

Tablo 6.3.11. D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Kronik Hastalık Sayıları

| Kronik Hastalık | Hasta Sayısı | % |
|-----------------------------|---------------------|----------|
| ANKSİYETE | 47 | 23,5 |
| BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİ | 4 | 2 |
| GLOKOM | 4 | 2 |
| HİPERKOLESTEROLEMİ | 18 | 9 |
| HİPERTANSİYON | 65 | 32,5 |
| PEPTİK ÜLSER | 3 | 1,5 |
| TİP 2 DİYABET | 4 | 2 |
| VERTİGO | 1 | 0,5 |
| AKCİĞER NEOPLAZMI | 1 | 0,5 |
| ANKILOZAN SPONDİLİT | 1 | 0,5 |
| ASTİM | 13 | 6,5 |
| AŞIRI AKTİF MESANE SENDROMU | 3 | 1,5 |
| BÖBREK TAŞI | 1 | 0,5 |
| BRONŞ NEOPLAZMI | 1 | 0,5 |
| DEMİR MALABSORBSİYON | 1 | 0,5 |
| DİSRİTMİ | 5 | 2,5 |
| EPILEPSİ | 5 | 2,5 |
| FİBROMİYALJİ | 1 | 0,5 |
| GESTASYONEL DİYABET | 2 | 1 |
| GUT | 5 | 2,5 |
| HEMORÖİD | 2 | 1 |
| HİPERTİROİDİZM | 3 | 1,5 |
| HİPOTİROİDİZM | 38 | 19 |
| KALP YETMEZLİĞİ | 2 | 1 |
| KOAH | 4 | 2 |
| KORONER ARTER HASTALIĞI | 14 | 7 |
| KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ | 2 | 1 |
| KURU GÖZ SENDROMU | 5 | 2,5 |
| MAJÖR DEPRESİF BOZUKLUK | 2 | 1 |
| MEVSİMSSEL ALLERJİ | 2 | 1 |
| MİGREN | 1 | 0,5 |
| NÖROPATİK AĞRI | 9 | 4,5 |
| OSTEOPOROZ | 2 | 1 |
| ÖSTROJEN EKSİKLİĞİ | 1 | 0,5 |
| PEPTİK ÜLSER | 61 | 30,5 |
| PSORİASİS | 4 | 2 |
| ROMATOİD ARTRİT | 1 | 0,5 |
| ROZASEA | 1 | 0,5 |
| SEREBRAL PALSY | 2 | 1 |

| Kronik Hastalık | Hasta Sayısı | % |
|-----------------------------|--------------|------|
| SİKKA SENDROMU | 1 | 0,5 |
| TİP 2 DİYABET | 29 | 14,5 |
| VERTİGO | 9 | 4,5 |
| KRONİK HASTALIĞI OLMAYANLAR | 45 | 22,5 |

Tablo 6.3.11.'de D Vitamini eksikliği olan hastaların kronik hastalıklarına göre sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. Tabloya göre D vitamini eksikliği olan hastalarda en yaygın görülen kronik hastalık %32 sıklıkla görülen hipertansiyon olup ikinci sırada %30,5 sıklıkla görülen peptik ülser olmuştur. Bunları %23,5 sıklıkla anksiyete, %19 sıklıkla hipotiroidizm, %14,5 sıklıkla tip 2 diyabet ve %9 sıklıkla görülen hiperkolesterolemi izlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastaların %22,5' inin kronik hastalığı bulunmamaktadır. Kronik hastalığı bulunmayanların yüzdesinin fazla olmasının nedeninin araştırmaya katılanların %22'sini 35 yaş altı bireylerin oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 6.3.12. D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Akut Hastalık Sayıları

| Akut Hastalıklar | Toplam Sayı Son 1 yılda geçirdiği akut hastalıklar | % |
|----------------------|--|------|
| AĞRI | 13 | 6,5 |
| ALLERJİ | 26 | 13 |
| DERMATİT | 64 | 32 |
| EKLEM AĞRISI | 103 | 51,5 |
| HERPES SİMPEX VİRÜSÜ | 1 | 0,5 |
| KABIZLIK | 13 | 6,5 |
| TİNEA | 13 | 6,5 |
| AFT | 8 | 4 |
| AKNE | 6 | 3 |
| AMEBİASİS | 1 | 0,5 |
| DİŞ AĞRISI | 1 | 0,5 |
| DİŞ APSESİ | 4 | 2 |
| DİYARE | 9 | 4,5 |
| EGZAMATÖZ DERMATİT | 2 | 1 |
| ENTEROBİYAZ | 1 | 0,5 |
| FİBROMİYALJİ | 1 | 0,5 |
| GÖZ İNFLAMASYONU | 1 | 0,5 |
| HELİCO BACTER PYLORİ | 3 | 1,5 |
| HEMORÖİD | 4 | 2 |
| HİPERHİDROZİS | 1 | 0,5 |
| HORMON BOZUKLUKLARI | 1 | 0,5 |

| Akut Hastalıklar | Toplam Say | Son 1 yılda geçirdiği akut hastalıklar | % |
|---------------------------|------------|--|-----|
| İDRAR YOLLARI ENFEKSİYONU | 10 | | 5 |
| KANDİDİAZİS | 20 | | 10 |
| KARIN AĞRISI | 2 | | 1 |
| KOLESTİAZİS | 2 | | 1 |
| KONJUKTİVİT | 6 | | 3 |
| KSEROSİS KÜTİS | 2 | | 1 |
| KURU GÖZ SENDROMU | 2 | | 1 |
| MEVSİMSSEL ALLERJİK RİNİT | 4 | | 2 |
| MİDE AĞRISI | 4 | | 2 |
| MİDE BULANTISI | 14 | | 7 |
| MİDE GAZI | 11 | | 5,5 |
| MİGREN | 1 | | 0,5 |
| NÖROPATİK AĞRI | 4 | | 2 |
| OTİT | 7 | | 3,5 |
| ÖKSÜRÜK | 18 | | 9 |
| PEPTİK ÜLSER | 11 | | 5,5 |
| PNÖMONİ | 17 | | 8,5 |
| PSÖRİAZİS | 2 | | 1 |
| UÇUK | 1 | | 0,5 |
| ÜLSER | 1 | | 0,5 |
| ÜSYE | 124 | | 62 |
| VAJİNİT | 10 | | 5 |
| VERTİGO | 2 | | 1 |
| YANIK | 1 | | 0,5 |
| AKUT HASTALIĞI OLMAYANLAR | 14 | | 7 |

Tablo 6.3.12.' de D Vitamini eksikliği olan hastaların akut hastalıklarına göre sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. Tabloya göre D vitamini eksikliği olan hastalarda en yaygın görülen akut hastalık %62 sıklıkla görülen ÜSYE olup ikinci sırada %51,5 sıklıkla görülen eklem ağrısı olmuştur. Bunları %32 sıklıkla dermatit, %13 sıklıkla allerji ve %8,5 sıklıkla görülen pnömoni izlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastaların %7' si son 1 sene içinde akut hastalık geçirmemiştir. Şekil 6.15.' de katılımcıların son 1 yılda geçirdikleri akut hastalıklar sütun grafiğinde gösterilmiştir. Şekil 6.16.' da katılımcıların son 1 yılda geçirdikleri akut hastalıklar pareto grafiğinde gösterilmiştir.

Tablo 6.3.13. D Vitamini Eksikliği Olan Hastaların Vitamin ve Mineral Eksikliklerine Göre Sayıları

| Vitamin | Toplam Sayı Kullandığı vitamin mineraller | % |
|-------------------------------------|---|-----|
| B1 | 5 | 2,5 |
| B6 | 4 | 2 |
| B12 | 94 | 47 |
| ÇİNKO | 8 | 4 |
| DEMİR | 64 | 32 |
| FOLİK ASİT | 12 | 6 |
| KALSİYUM | 8 | 4 |
| MAGNEZYUM | 13 | 6,5 |
| VİTAMİN MİREAL EKSİKLİĞİ OLMAYANLAR | 62 | 32 |

Tablo 6.3.13 de D Vitamini eksikliği olan hastaların vitamin ve mineral eksikliğine göre sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. Tabloya göre D vitamini eksikliği olan hastalarda en yaygın görülen vitamin eksikliği %47 sıklıkla görülen B12 eksikliği olup ikinci sırada %32 sıklıkla görülen demir eksikliği olmuştur. Bunları %6,5 sıklıkla magnezyum eksikliği, %6 sıklıkla folik asit eksikliği ve %4 kalsiyum ve çinko eksikliği izlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastaların %32' sinin herhangi vitamin mineral eksikliği bulunmamaktadır.

7. TARTIŞMA

D vitamini kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan emilimine etki ederek bu minerallerin metabolizmasında rol alan ve bu sayede kemik yapımında, gelişiminde ve korunmasında gerekli olan mineralleri vücuda sunan steroid yapılı bir hormondur. D vitamini eksikliği özellikle yaşlılarda osteoporoz ve çocuklarda raşitizm gelişimini etkilemektedir. Bunun dışında D vitamini eksikliğinin diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, astım ve KOAH gibi kronik hastalıkların gelişiminde ve mortalitede etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitaminin aynı zamanda immün sistem hücreleri üzerinde büyümeyi, metabolik süreci, değişimi, yıkımı, yeniden üretimi ve regülasyonu yöneterek kanser ve Sjögren sendromu gibi hastalıklar üzerinde koruyucu etkisi bulunmaktadır.

Dünya genelinde farklı popülasyonlarda D vitamini seviyelerine yönelik yapılmış olan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda özellikle kadınlarda D vitamini eksikliğinin yüksek prevalanslı olduğu gösterilmektedir (36).

Güney Amerika'da yapılan çeşitli çalışmalarda 50nmol/L altındaki serum 25(OH)D seviyelerinin yüksek prevalanslı olduğu; Arjantin'de bakımevinde kalan kadınların %86'sının serum 25(OH)D seviyesinin 50nmol/L'nin altında olduğu belirtilmiştir. Kuzey Amerika'da da 50nmol/L altındaki serum 25(OH)D seviyelerinin çok yaygın görüldüğü belirtilmiştir (4).

Avrupa'daki D vitamini seviyeleri incelendiğinde yüksek enlem ve az güneş ışığına rağmen D vitamini seviyelerinin Akdeniz ülkelerine göre İskandinav ülkelerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun temelinde İskandinav ülkelerde morina balığı gibi D vitamininden zengin besinlerin tüketimi, beyaz tene sahip olunması ve güneşlenmeye ayrılan vaktin daha fazla olması gibi nedenler yattığı düşünülmektedir. İskandinav ülkelere kıyasla Güney Avrupa ülkelerinde düşük serum 25(OH)D seviyelerinin gözlenmesinin nedeni fazla pigmentli cilt ve yüksek sıcaklık nedeniyle kapalı alanlarda geçirilen sürenin uzun olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Ortadoğuda yapılan araştırmalarda özellikle kadınlarda 25(OH)D seviyelerinin erkeklere göre çok daha düşük olduğu gözlenmektedir. Kadınlardaki düşük D vitamini düzeyinin nedeninin bu ülkelerde yaşayan kadınların yalnızca yüz ve elleri açıkta kalacak

şekilde kapalı giyim tarzına sahip olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Toplumun genelinde görülen düşük D vitamini seviyelerinin nedeninin aşırı sıcaklar nedeniyle dışarıda geçirilen sürenin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (16).

Asya ülkelerinden özellikle Malezya ve Japonya'da D vitamini düzeylerinin yeterli olmasının nedeninin bu ülkelerde balık tüketiminin fazla olmasından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (4, 44)

Ülkemizde Öğüş ve arkadaşları tarafından Ocak-Aralık 2012 arası yapılan araştırmada katılımcıların D vitamini seviyelerinin ortalaması $22,80 \pm 13,27$ ng/mL, kadınlarda $22,49 \pm 13,88$ ng/mL, erkeklerde $23,75 \pm 10,57$ ng/mL bulunmuştur. Hastaların %47' sinde 20 ng/mL' nin altında D vitamini seviyeleri ölçülmüştür (78, 79).

Bozkaya ve arkadaşları Ocak 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve D vitamini tahlili istenen hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada 8161 kişiyi (1168 erkek, 6993 kadın) incelemiş olup yaş ortalamalarını $56,2 \pm 17,3$ bulmuştur. Katılımcıların ortalama D vitamini seviyeleri $18,6 \pm 10,9$ ng/mL bulunup kadınların D vitamini seviyelerinin erkeklere göre düşük bulunduğu gözlenmiştir (80).

Çelebi Ankara'da postmenapozal kadınlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada 131 katılımcıyı incelemiş olup kadınların %36,6' sında $25(OH)D < 10$ ng/mL; %16,8' inde $20 \leq 25(OH)D \leq 30$ ng/mL, %17,6' sında D vitamini 30 ng/mL' nin üzerinde bulmuştur. Giyim skoru arttıkça kadınlarda D vitamini seviyelerinin düşüp PTH' in arttığını gözlemlemiştir (81).

Taşkıran ve arkadaşları Güneydoğu bölgesinde kış aylarında yapmış oldukları çalışmada bölgede yaşayan kişilerin D vitamini düzeylerini ve buna etki eden faktörleri incelemişlerdir. Katılımcıların yaş ortalamasını 41 olarak saptamışlardır. D vitamini için kesim değerini 20 ng/mL aldıklarında D vitamini eksikliği oranının %94 olduğunu belirtmişlerdir. D vitamini düzeyinin kadınlarda erkeklere göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir ($9,6 \pm 5,2$ ve $14,6 \pm 5,4$ ng/mL, $p=0,0001$). Giyim tarzı, vücut kitle indeksi ve gelir durumu ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkili bulamamışlardır. Sedanter kişilerde aktif kişilere oranla D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu gözlemlemiştir ($9,6 \pm 5,2$ ve $13,3 \pm 5,7$ ng/mL, $p=0,0001$) (82).

Telo ve arkadaşları 2014 yılı Ocak-Aralık ayları arasında Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi' nde 80 ng/mL altında serum 25(OH)D düzeyine sahip 12389 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 10498 (%85) kadın, 1891 (%15) erkek katılımcı saptamışlardır. 25(OH)D düzeyi ortalamasını kadınlarda $14,61 \pm 13,43$ ng/mL, erkeklerde $16,81 \pm 10,29$ ng/mL olarak gözlemlemişlerdir. Kadın ve erkeklerde 25(OH)D seviyeleri kışın en düşük, yazın en yüksek bulunmuştur. Ciddi D vitamini yetersiliği (<12 ng/mL) kadınlarda %59, erkeklerde %36 oranında, yetersiz D vitamini (<20 ng/nL) kadınlarda %78, erkeklerde %73 oranında bulunmuştur (83).

Büki ve arkadaşları Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi' ne Aralık 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında başvuran hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada ortalama 25(OH)D değerini 30 ng/mL olarak saptamışlardır. Kesit değerini 20 ng/mL olarak belirlediklerinde %51,8 oranında D vitamini eksikliği, %20,7 oranında D vitamini yetersizliği olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaya kronik hastalığı bulunan hastaları dahil etmemişlerdir. Bölgede D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin sık görülme nedeninin kısıtlı güneş ışığına maruz kalma ve beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığını düşünmüşlerdir (84).

Durmuş ve arkadaşları Kayseri' de yaz aylarında 18-65 yaş arası 381 kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmada yaş ortalamasını $36,21 \pm 12,10$ olarak bulmuşlardır. Serum 25(OH)D ortalamasını $15,11 \pm 9,07$ ng/mL, D vitamini eksikliğini %72,2 (<20 ng/mL), D vitamini yetersizliğini %20,5 (20-30 ng/mL) ve normal D vitamini düzeylerini %7,3 (>30 ng/mL) olarak saptamışlardır. D vitamini eksikliğini erkeklerde %68,8, kadınlarda %75,7 olarak saptamışlardır (85).

Yapmış olduğumuz araştırma Kdz. Ereğli Eczane Cansu' ya D vitamini eksikliği ile başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Sonuçlar Karadeniz bölgesini ve Türkiye genelini temsil etmemektedir.

Araştırmaya katılanlar arasında okur yazarlığı olmayanların bulunması bu kişiler tarafından soruların tam anlaşılmasına neden olabilmıştır. Aynı zamanda ankete katılanlar arasında yaşlıların olması hafıza problemi ve etkili iletişim kurulamaması nedeniyle anket sorularının etkin şekilde cevaplanması önünde engel olmuştur. Bu durumların anketin başarısını etkileyebileceği düşünülmelidir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın evrenini Eczane Cansu' ya D vitamini eksikliği ile başvuran hastalar oluşturmaktadır. Çalışma grubumuzdan elde ettiğimiz verilere göre katılımcıların %84,5' ini kadınlar %15,5' ini erkekler oluşturmaktadır. Dünya genelinde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda olduğu gibi D vitamini eksikliğinin kadınlarda erkeklere kıyasla çok daha fazla görüldüğü gözlenmiştir.

Tüm grubun D vitamini ortalaması $11,46 \pm 8,60$ tır. "Mayo Medical Laboratories" referans kaynağımıza göre D vitamini ortalamasının 10-24 ng/mL arasında bulunması grubumuzun "hafif veya orta D vitamini eksikliği" kategorisinde yer aldığını göstermektedir. Çalışma grubunda bulunan kadınların D vitamini ortalaması $11,16 \pm 8,81$, erkeklerin $13,08 \pm 7,30$ olarak saptanmış olup kadınların D vitamini ortalamasının erkeklerden düşük olduğu gözlenmiştir. Kadınlarda D vitamini eksikliğinin görülme prevalansının yüksek; D vitamini ortalamasının düşük olma nedenlerinin dışarıda geçirilen zamanın az olması, kapalı giyim tarzı ve beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (86, 87, 88).

Yaş gruplarına göre D vitamini düzeyleri dağılımı incelendiğinde; 0-17 yaş grubunun vitamin düzeyi ortalaması $10,00 \pm 8,14$ ng/ml, 18-35 yaş grubunun $10,56 \pm 6,51$ ng/ml, 36-53 yaş grubunun $11,75 \pm 9,62$ ng/ml, 54-69 yaş grubunun $12,29 \pm 8,66$ ng/ml, 70 yaş ve üzerinin $10,52 \pm 7,42$ ng/ml olarak saptanmıştır. D vitamini ortalaması en düşük olan yaş grubu çocuklar ve yaşlılardır. Bunun sebepleri yaşlılar için yaşlanmayla birlikte vücutta 1,25(OH)D'ye olan intestinal rezistansın artması, VDR sayısının azalması, CYP27B1 aktivitesinin azalması olarak sıralanabilir (12, 89). Çocuklarda D vitamini ortalamasının düşük olma nedenlerinin dışarıda geçirilen sürenin az olması ve kötü beslenme alışkanlıklarından kaynaklandığı düşünülebilir.

D vitamini düzeyleri ile güneş ışığı maruziyeti arasındaki ilişki incelendiğinde güneş ışığı maruziyeti "< 10 dk" olanların D vitamini ortalaması $12,85 \pm 9,67$ ng/ml, "10-30 dk" olanların $9,38 \pm 5,83$ ng/ml, "30-60 dk" $10,28 \pm 6,50$ ng/ml, "60< dk" olanların $12,71 \pm 10,91$ ng/ml olarak gözlenmiştir. Güneş ışığına maruz kalma süresi arttıkça D vitamini ortalamasının da artması beklenmektedir. Ancak güneş ışığı maruziyeti ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumun D vitamini ortalamalarını

etkileyen diğer faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Güneş kremi kullanma durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde güneş kremi bazen kullananların D vitamini ortalaması $12,81\pm 12,00$ ng/nL, güneş kremi kullananların $9,37\pm 4,20$ ng/mL, güneş kremi kullanmayanların $11,56\pm 8,10$ ng/mL olarak gözlenmiştir. Güneş kremi kullananlarda D vitamini düzeylerinin düşük gözlenmesinin nedeni UV ışınlarına karşı güneş kreminin göstermiş olduğu koruyucu etkidir. Yapılmış olan diğer çalışmalar ile bu durum arasındaki ilişki bulunmuştur. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir. (6, 39, 90).

Araştırmaya katılanların haftalık fiziksel aktivite durumları ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre haftada 1 den az hafif egzersiz (30 dk yürüyüş) yapanların D vitamini ortalaması $11,33\pm 8,75$ ng/ml, haftada 2 kez hafif veya orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik) yapanların $11,22\pm 9,90$ ng/ml, haftada 3 kez orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik...) yapanların $12,36\pm 7,50$ ng/ml, haftada 3 ten fazla ağır egzersiz (koşu, jimnastik...) yapanların $13,99\pm 6,58$ ng/ml olarak saptanmıştır. Fiziksel aktivite ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Fiziksel aktivitenin dışarıda geçirilen süreyi de arttırdığı ve bu şekilde güneşe maruziyetin artışıyla D vitamini sentezinin de arttığı gözlenmektedir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Giyim tarzı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde giyim tarzını açık olarak belirtenlerin yani el ve yüz dışındaki bölgeleri de güneş ışığı gören kişilerin ortalama D vitamini seviyesi $11,55\pm 8,62$ ng/ml, giyim tarzını kapalı olarak belirtenlerin ise $11,38\pm 8,62$ ng/ml olduğu gözlenmiştir. Literatürde yapılmış diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi açık giyim tarzında vücudun güneş gören yüzey alanı fazla olduğundan D vitamini sentezi daha fazla olacaktır (91 ,92). Bu durum yapmış olduğumuz çalışma ile paralellik göstermektedir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Süt ve süt ürünleri tüketme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde haftada 1 kez süt ve süt ürünleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $12,29\pm 10,90$ ng/ml, haftada 2-3 kez tüketenlerin $14,36\pm 12,44$ ng/ml, haftada 4-5 kez tüketenlerin $10,35\pm 7,22$ ng/ml, haftanın her günü tüketenlerin $10,56\pm 5,97$ ng/ml, hiç tüketmeyenlerin $10,61\pm 6,25$ ng/ml olarak bulunmuştur. Literatürde yapılmış olan

çalışmalarda ergokalsiferolün kısıtlı miktarda süt ürünlerinden üretildiği belirtilmiştir.Yapmış olduğumuz çalışmada süt ürünü tüketme alışkanlıkları ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Et ve et ürünleri tüketme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde haftada 1 kez et ve et ürünleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $10.07\pm 6.66\text{ng/ml}$, haftada 2-3 kez tüketenlerin $12.69\pm 9.53\text{ng/ml}$, haftada 4-5 kez tüketenlerin $10.30\pm 6.73\text{ng/ml}$, haftanın her günü tüketenlerin $12.41\pm 8.75\text{ng/ml}$, hiç tüketmeyenlerin $11.02\pm 13.31\text{ng/ml}$ olarak bulunmuştur. Literatürde yapılmış olan çalışmalarda kolekalsiferolün kısıtlı miktarda kırmızı etten üretildiği belirtilmiştir.Yapmış olduğumuz çalışmada et ve et ürünleri tüketme alışkanlıkları ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki gözlenmemiştir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Sebze ve meyve tüketme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde haftada 1 kez sebze ve meyve ürünleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $11.21\pm 7.53\text{ng/ml}$, haftada 2-3 kez tüketenlerin $11.60\pm 8.92\text{ng/ml}$, haftada 4-5 kez tüketenlerin $11.27\pm 7.78\text{ng/ml}$, haftanın her günü tüketenlerin $11.87\pm 9.99\text{ng/ml}$, hiç tüketmeyenlerin $11.32\pm 9.60\text{ng/ml}$ olarak bulunmuştur. Kolekalsiferolün kısıtlı miktarda brokoli, yeşil soğan ve maydanozdan üretildiği yapılmış olan çalışmalarda belirtilmiştir (93). Yapmış olduğumuz çalışmada sebze meyve tüketim alışkanlıkları ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki bulunamamıştır. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Balık ve deniz mahsulleri tüketme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde 2 haftada 1 kez balık ve deniz mahsulleri tüketenlerin ortalama D vitamini düzeyi $14.93\pm 12.86\text{ng/ml}$, ayda 1 kez tüketenlerin $10.27\pm 8.14\text{ng/ml}$, haftada 1 kez tüketenlerin $12.36\pm 9.23\text{ng/ml}$, haftada 2-3 ve daha fazla tüketenlerin $12.00\pm 9.64\text{ng/ml}$, daha az ve hiç tüketmeyenlerin $10.73\pm 6.52\text{ng/ml}$ olarak bulunmuştur. Yapılmış olan çalışmalarda özellikle moringa balığı tüketiminin vücutta D vitamini üretimine etki ettiği belirtilmiştir. Ülkemizde ve araştırmanın yapıldığı Kdz. Ereğli ilçesi Karadeniz' e kıyı olması nedeniyle balıkçılık anlamında gelişmiş bir bölgedir. Bölgede en sık rastlanan balık türleri hamsi, çinekop ve palamuttur. Moringa balığı özellikle Norveç' te bulunur (94). Yapmış olduğumuz

çalışmada balık ve deniz mahsulleri tüketme sıklığı ile D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Sigara kullanma durumu ile D vitamini ortalaması arasındaki ilişki incelendiğinde sigara kullananların ortalama D vitamini düzeyi 11.04 ± 8.79 ng/ml, sigara kullanmayanların 11.76 ± 8.49 ng/ml olarak saptanmış olup sigara kullanmayanlarda D vitamini düzeyi ortalamasının daha yüksek olması sigara tüketiminin vücutta D vitamini seviyelerini azalttığını düşündürülebilir. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Alkol kullanma durumu ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde alkol kullananların ortalama D vitamini düzeyi 13.02 ± 10.07 ng/ml, alkol kullanmayanların 10.74 ± 7.77 ng/ml olarak saptanmıştır. $P<0,05$ bulunmuştur, farklar vardır ancak anlamlı değildir.

Literatürde yapılmış olan çalışmalar D vitamini eksikliğinin başta osteoporoz olmak üzere çeşitli kronik ve akut hastalıkların gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. D vitamini birçok biyolojik etkisi olmasının yanında esas fonksiyonu kemik metabolizmasının regülasyonu ve kalsiyum homeostazını sağlamaktır. Yetersiz D vitamini seviyelerinde kemik onarımını gerçekleştirilemeyip osteoartrit patofizyolojik sürecini ve hastalıkta inflamasyon gelişimini etkilemektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada D vitamini eksikliği gözlenen hastaların %1' inde osteoporoz rahatsızlığının olduğu gözlenmiştir. Bu oran beklenenin altında olarak değerlendirilmiştir.

D vitamini eksikliği veya yetersizliği ile depresyon arasındaki ilişkinin mekanizmasının sinir büyüme faktörü sentezi ve çeşitli nörotransmitter hedeflerinin üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir. Milaneschi ve arkadaşları D vitamini seviyeleri ile sonradan gelişen depresyon arasındaki ilişkiyi 65 yaş ve üzeri 954 yetişkinde incelemişlerdir. Birbirini takip eden 3 ve 6 yıllık periyotlar incelendiğinde düşük 25(OH)D3 seviyesi (örneğin <50 nM veya <20 ng/ml) ölçülen bireylerin yüksek 25(OH)D3 seviyesine sahip bireylere göre belirgin şekilde daha yüksek skorda depresyona sahip olduklarını rapor etmişlerdir (95). Yapmış olduğumuz çalışmada D vitamini eksikliği görülen hastaların %23,5' inde anksiyete görüldüğünü göstermektedir. Bu durum D vitamini yetersizliğinin depresyona yol açtığı görüşünü desteklemektedir (96).

Yapılmış olan çalışmalar $1\alpha,26$ -dihidroksi D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)' ün insülin salımı için pankreas β hücrelerini stimüle ettiğini göstermektedir (97). D vitamini eksikliği ile insülin rezistansı arasındaki ilişki, D vitamini eksikliğinde artan inflamatuvar markerlar gibi, inflamasyon ile pekiştirilebilir. D vitamini üzerindeki genetik polimorfizm sonucu ilgili genler bozulmuş glisemik kontrol ve tip 2 diyabete sebep olabilirler (98). Epidemiyolojik çalışmalar düşük serum $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ konsantrasyonunun artmış metabolik sendrom ve tip 2 diyabet vakalarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapmış olduğumuz çalışmada D vitamini eksikliği görülen hastaların %14,5' inde tip 2 diyabet görüldüğü gözlenmiştir. Bu oran D vitamini eksikliğinin tip 2 diyabet gelişimine etki edebildiğini düşündürmektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve insanlar üzerinde yapılan gözlemsel çalışmalar D vitamini eksikliğinin esansiyel hipertansiyona neden olma hipotezini desteklemektedir (99). D vitamini eksikliği olan hipertansiyon hastalarında D vitamininin yüksek dozlarının veya kandaki $25(\text{OH})\text{D}$ seviyelerini normale getirmenin belirgin olarak kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir (100). D vitamini eksikliğinin damar düzeni üzerine direkt etkisi vardır ve vasküler rezistansı artırır. Ancak D vitamini eksikliğinin hangi vazomotor sinyalin disfonksiyonuna neden olarak hipertansiyonu indüklediği bilinmemektedir (101). Yapmış olduğumuz çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda en yaygın görülen kronik hastalık %32 sıklıkla görülen hipertansiyon olarak saptanmıştır. Hipertansiyon rahatsızlığının ülkemizde çok sık görülmesinin yanında D vitamini eksikliğinin de majör olarak hipertansiyon oluşumunu etkilediği düşünülebilir.

Nutrisyonel ve diyet ürünlerinin depresyon tedavisindeki rolüne ilişkin uzun zamandır yapılan çalışmalar vardır (102). Birçok diyetsel faktör depresyonun sebebi ve tedavisini içerirken bilimsel çalışmalarda eksiklerin olduğu belirtilmiştir (103). Yayınlanan çalışmalarda omega-3 yağ asitleri, D vitamini, B vitaminleri, mineraller (örneğin çinko, magnezyum ve demir), antioksidanlar (örneğin C vitamini) ve soya depresyon tedavisinde destekleyici diyet preparatları olarak değerlendirilmiştir (104, 105). Yapmış olduğumuz çalışmada depresyon görülme oranı %23,5 olarak gözlenmiştir. Bu durum D vitamini eksikliğinin anksiyete oluşumunda etkili olabildiğini göstermektedir.

D vitamini kas iskelet sağlığında ve mineral metabolizmasında önemli rolü olan steroid hormondur (106). D vitamini osteoblast ve osteoklast aktivitesini ve parathormon (PTH), ekstrakemik gibi iskeletal olmayan dokuların etkileşimini yönetip kemik turnover

ve kemik büyümesi arasındaki homeostazın devam ettirilmesini sağlar (107). D vitamini reseptörleri (VDR) osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler üzerine dağılmış olup kemik sağlığını devam ettirmek amacıyla kemiklerin yeniden şekillenmesini regüle ederler (108). D vitamini eksikliğinin majör olarak osteoporozu yol açtığı bilinmektedir ancak D vitamini eksikliği olan hastalar üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada osteoporoz hastalarının oranı %1 olarak bulunmuştur. Tahmin edilenin aksine gözlemlenen osteoporoz hastası miktarı oldukça düşük bulunmuştur.

Dislipideminin kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörü olduğu bilinmektedir ve D vitamini eksikliğinin lipid seviyelerinin de dahil olduğu farklı yollar aracılığıyla kardiyovasküler riski arttırdığı bilinmektedir (109, 110). Yapılan çalışmalar familial hiperkolesterolemi heterozigotlarının D vitamini eksikliğinden daha fazla etkilendiğini göstermektedir. D vitamini eksikliği ve dislipidemi arasındaki ilişki yapılan birçok çalışmayla rapor edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada hiperkolesterolemi hastası oranı %9 olarak saptanmıştır (110).

D vitamini yetersizliğinin astım kontrolünü kötüleştirdiğine dair bulunan epidemiyolojik kanıtlar astım üzerinde D vitamininin terapötik faydası olduğunu desteklemektedir (111, 112). D vitamini lenfositlerin, mast hücrelerinin, antijen sunucu hücrelerin ve yapısal hücrelerin aşırı inflamatuvar yanıtlarını azaltarak heterojen astım endotiplerinde immünolojik yolların tersine çevrilmesini faydalı olarak modüle eder. Yapmış olduğumuz çalışmada astım hastası olanların oranı %6,5 olarak bulunmuştur (112).

D vitamini eksikliğinin çeşitli kronik hastalıkların yanında akut hastalıkların oluşumuna da etki ettiği bilinmektedir. Yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliğinin atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit gibi dermatolojik rahatsızlıklara yol açtığı gösterilmektedir. D vitamininin keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunda rolü olduğu bilinmektedir (113, 114)

D vitamininin immün sistem üzerindeki koruyucu etkisi günümüzde oldukça gündemdedir. D vitamini aktif lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktif B lenfositlerden immünoglobülin üretimine etki ederek meningeokokal, pnömokokal ve streptokokal bakterilere karşı antimikrobiyosidaller üretip bu bakterilere karşı koruyucu görev üstlenmektedir (115).

İnfluenza virüsü özellikle kış aylarında dünyada ve ülkemizde sıklıkla görülen ve ciddi solunum yolları hastalıklarına neden olan bir virüstür. Kış aylarında UVB yetersizliğinin D vitamini alımını kısıtladığını ve bu durumun influenza virüsü ile D vitamini arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (116, 117, 118).

D vitamini eksikliği olan hastalar üzerinde yapmış olduğumuz çalışmada en yaygın görülen akut hastalık %62 sıklıkla görülen ÜSYE olup ikinci sırada sıklıkla görülen akut hastalık %51,5 sıklıkla görülen eklem ağrısı olmuştur. Bunları %32 sıklıkla dermatit, %13 sıklıkla allerji ve %8,5 sıklıkla görülen pnömoni izlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastaların %7' si son 1 sene içinde akut hastalık geçirmemiş olup bu oran oldukça düşüktür.

D vitamini eksikliği olan hastalar üzerinde vitamin mineral eksikliğini gözlemlediğimizde en yaygın görülen vitamin eksikliği %47 sıklıkla görülen B12 eksikliği olup ikinci sırada %32 sıklıkla görülen demir eksikliği olmuştur. Bunları %6,5 sıklıkla magnezyum eksikliği, %6 sıklıkla folik asit eksikliği ve %4 kalsiyum ve çinko eksikliği izlemektedir. D vitamini eksikliği olan hastaların %32' sinin herhangi vitamin mineral eksikliği bulunmamaktadır.

8. SONUÇ

Yapılan çalışmada D vitamini eksikliği olan kişilerin sosyo-demografik özellikleri incelenip literatürde yapılmış olan diğer çalışmalar ile kıyaslama yapılmıştır. Araştırmaya katılım oranı % 76,92'dir. Araştırma kapsamına giren 260 D vitamini eksikliği tanısı almış hastaya anket uygulanırken, katılımcıların bazılarının kan tahlili sonuçlarına ulaşamamıştır, bazıları yaşları itibari ile anketi etkin şekilde dolduramamıştır. Elde edilen ve değerlendirmeye alınan D vitamini eksikliğine sahip hasta sayısı 200' dür.

D vitamini eksikliği olanlardan %84,5'i kadın, %15,5'i erkek olarak saptanmıştır. Kadın cinsiyetinin çoğunlukta oluşu literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (119, 120). Çalışmaya katılanların D vitamini ortalaması $11,46 \pm 8,60$ ng/ml olarak saptanmış olup bu değer literatürde "hafif veya orta D vitamini eksikliği" olarak tanımlanmaktadır (121). D vitamini eksikliği olan hastaların giyim tarzları, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketim durumları, fiziksel aktiviteye harcadıkları zaman, güneş kremi kullanım durumları ve dışarıda geçirdikleri zaman gibi yaşam tarzı alışkanlıkları incelenmiştir.

Güneş kremi kullananlarda D vitamini düzeylerinin düşük gözlenmesinin nedeni UVB ışınlarına karşı güneş kreminin göstermiş olduğu koruyucu etkiden kaynaklanmaktadır. Fiziksel aktivite ile D vitamini ortalamaları arasında bir ilişki vardır. Fiziksel aktivitenin dışarıda geçirilen süreyi de arttırdığı ve bu şekilde güneşe maruziyetin artışıyla D vitamini sentezini de arttırmaya etki etmiştir (122). Yapmış olduğumuz çalışmada giyim tarzını açık olarak belirtenlerin yani el ve yüz dışındaki bölgeleri de güneş ışığı gören kişilerin ortalama D vitamini seviyesi $11,55 \pm 8,62$ ng/ml, giyim tarzını kapalı olarak belirtenlerin ise $11,38 \pm 8,62$ ng/ml olduğu gözlenmiştir. Literatürde yapılmış diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi açık giyim tarzında vücudun güneş gören yüzey alanı fazla olduğundan D vitamini sentezi kapalılarına kıyasla açılarda daha fazla olmuştur (123, 124). Sigara tüketiminin vücutta D vitamini seviyelerini azalttığı yapmış olduğumuz çalışmada gösterilmiştir.

D vitamininin temel olarak kas iskelet sağlığını etkileyen bir steroid hormon olduğu bilinmektedir (125). Bu durum D vitamini eksikliği olan hastalarda en sık görülen kronik hastalığın osteoporoz olacağını düşündürmektedir. Ancak yapmış olduğumuz çalışmada

ostoporoz %1' lik düşük bir oranla gözlenmiştir. Osteoporoz yaşın ilerlemesiyle vücutta kemik mineral yoğunluğu azalarak ortaya çıkmaktadır (126, 127). Çalışma grubumuzda osteoporoz oranının düşük çıkma nedenleri arasında çalışmaya katılanların %42' sinin 36-53 yaş grubuna ait kişilerden oluşması sayılabilir. En sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, peptik ülser ve anksiyete olarak saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin literatürde yapılmış olan diğer çalışmalarda da hipertansiyon ve depresyona doğrudan etki ettiği belirtilmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda en yaygın görülen akut hastalık %62 sıklıkla görülen ÜSVE olarak saptanmıştır. D vitamininin immün sistem üzerindeki koruyucu etkisi literatürde yapılmış olan çalışmalarda gösterilmektedir (128, 129). ÜSVE' nin D vitamini eksikliği olan hastalarda sıklıkla görülmesi diğer çalışmalarla ilişkilidir (130). Çalışmamızın Şubat ve Haziran ayları arasında yapılması ve sezon itibariyle ÜSVE ve influenza gibi hastalıkların en sık görüldüğü aylar olması da göz ardı edilmemelidir.

Sonuç olarak çeşitli kronik ve akut hastalıkların altında yatabilecek nedenin vitamin ve mineral eksikliği olabileceği düşünülmelidir. Yapılmış olan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliğinin birçok sağlık problemine yol açtığını göstermektedir. Klinik eczacının görevi kendisine başvuran hastaların problemlerini değerlendirirken gerekli gördüğü hallerde hastaları kan tahliline yönlendirerek problemin altında yatan nedeni ortaya çıkarıp hastalık ve tedavi sürecinde hekimle birlikte terapötik sürecin yönetimini yürütmek olmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Vaes, A. M. M., Brouwer-Brolsma, E. M., van der Zwaluw, N. L., van Wijngaarden, J. P., Berendsen, A. A. M., van Schoor, N., ... & de Groot, L. C. P. G. M. Food sources of vitamin D and their association with 25-hydroxyvitamin D status in Dutch older adults. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 173: 228-234, 2017.
2. Garcia-Carrasco, M., Jiménez-Herrera, E. A., Gálvez-Romero, J. L., de Lara, L. V., Mendoza-Pinto, C., Etchegaray-Morales, I., ... & Cervera, R. Vitamin D and Sjögren syndrome. *Autoimmunity reviews*. 16(6);587-593, 2017.
3. Serrano, M. A. Contribution of sun exposure to the vitamin D dose received by various groups of the Spanish population. *Science of The Total Environment*. 619: 545-551, 2018.
4. Van Schoor, N., & Lips, P. Global overview of vitamin D status. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 46(4);845-870, 2017.
5. Yang, Y., Feng, Y., Chen, X., Mao, X. N., Zhang, J. H., Zhao, L., ... & Cheng, R. Is there a potential link between vitamin D and pulmonary morbidities in preterm infants?. *Journal of the Chinese Medical Association*. 81(5);482-486, 2018.
6. de Jongh, R. T., van Schoor, N. M., & Lips, P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Molecular and cellular endocrinology*. 453: 144-150, 2017.
7. Mena-Bravo, A., Ferreiro-Vera, C., Priego-Capote, F., Maestro, M. A., Mouriño, A., Quesada-Gómez, J. M., & de Castro, M. L. Quantitative analytical method to evaluate the metabolism of vitamin D. *Clinica chimica acta*. 442:6-12, 2015.
8. Fleet, J. C. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*. 453: 36-45, 2017.
9. Bae, Y. J., & Kratzsch, J. Vitamin D and calcium in the human breast milk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018.
10. Obeid, R., Hübner, U., Bodis, M., Graeber, S., & Geisel, J. Effect of adding B-vitamins to vitamin D and calcium supplementation on CpG methylation of epigenetic aging markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 28(4);411-417, 2018.

11. Thomas, S., Browne, H., Mobasheri, A., & Rayman, M. P. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis?. *Rheumatology*. 57(suppl_4), iv61-iv74, 2018.
12. Dwivedi, A., Gupta, B., Tiwari, S., Pratyush, D. D., Singh, S., & Singh, S. K. Parenteral vitamin D supplementation is superior to oral in vitamin D insufficient patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 11: 373-375, 2017.
13. Turin, A., Bax, J. J., Doukas, D., Joyce, C., Lopez, J. J., Mathew, V., ... & Rabbat, M. G. Interactions between Vitamin D, Atrial Fibrillation, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *The American Journal of Cardiology*, 2018.
14. Koluçık Yıldırım, S. Malatya il merkezinde 20 yaş ve üzeri kadınlarda D vitamini düzeyi ile üst solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişki, 2013.
15. Lips, P., & de Jongh, R. T. Vitamin D deficiency in immigrants. *Bone Reports*. 2018.
16. Al-Daghri, N. M., Ansari, M. G. A., Sabico, S., Al-Saleh, Y., Aljohani, N. J., Alfawaz, H., ... & Wimalawansa, S. J. Efficacy of different modes of vitamin D supplementation strategies in Saudi adolescents. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018.
17. Chakhtoura, M., Rahme, M., Chamoun, N., & Fuleihan, G. E. H. Vitamin D in the Middle East and North Africa. *Bone Reports*. 8: 135-146, 2018.
18. Al-Daghri, N. M., Abd-Alrahman, S. H., Panigrahy, A., Al-Saleh, Y., Aljohani, N., Al-Attas, O. S., ... & Alokail, M. Efficacy of Vitamin D interventional strategies in saudi children and adults. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 29-34, 2018.
19. Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., ... & Rudenka, E. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 175: 125-135, 2018.
20. Arababadi, M. K., Nosratabadi, R., & Asadikaram, G. Vitamin D and toll like receptors. *Life sciences*, 2018.
21. Workalemahu, T., Badon, S. E., Dishi-Galitzky, M., Qiu, C., Williams, M. A., Sorensen, T., & Enquobahrie, D. A. Placental genetic variations in vitamin D metabolism and birthweight. *Placenta*. 50: 78-83, 2017.

22. Lorenzen, M., Boisen, I. M., Mortensen, L. J., Lanske, B., Juul, A., & Jensen, M. B. Reproductive endocrinology of vitamin D. *Molecular and cellular endocrinology*. 453: 103-112, 2017.
23. Yavuz, D., Mete, T., Yavuz, R., & Altunoğlu, A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. *Ankara Medical Journal*. 14(4);162-171, 2014.
24. Carlberg, C., & Haq, A. The concept of the personal vitamin D response index. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 175: 12-17, 2018
25. Borges, J. L. C., Miranda, I. S. D. M., Sarquis, M. M., Borba, V., Maeda, S. S., Lazaretti-Castro, M., & Blinkey, N. Obesity, bariatric surgery, and vitamin D. *Journal of Clinical Densitometry*. 21(2);157-162, 2018.
26. Ložnjak, P., & Jakobsen, J. Stability of vitamin D3 and vitamin D2 in oil, fish and mushrooms after household cooking. *Food chemistry*, 254: 144-149, 2018.
27. Alshahrani, A. A. Vitamin D deficiency and possible risk factors among Middle Eastern university students in London, Ontario, Canada, 2014.
28. Al-Daghri, N. M., Wani, K., Sabico, S., Garbis, S. D., Chrousos, G. P., Amer, O. E., ... & Alokail, M. S. Sex-specific expression of apolipoprotein levels following replenishment of vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 129-136, 2018.
29. Bang, W. S., Lee, D. H., Kim, K. T., Cho, D. C., Sung, J. K., Han, I. B., ... & Park, M. K. Relationships between vitamin D and paraspinal muscle: human data and experimental rat model analysis. *The Spine Journal*. 18(6);1053-1061, 2018.
30. Smith, L. M., & Gallagher, J. C. Dietary vitamin D intake for the elderly population: update on the recommended dietary allowance for vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(4);871-884, 2017.
31. Sadat-Ali, M., Al Essa, O. N., Alani, F. M., Al Omar, H. K., & Ebrahim, W. Y. Correlation of symptoms to serum vitamin D levels?. *Clinical nutrition ESPEN*, 2018.
32. Dhaliwal, R., & Aloia, J. F. Effect of vitamin D on falls and physical performance. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 46(4);919-933, 2017.
33. Dawson-Hughes, B. Vitamin D and muscle function. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 173: 313-316, 2017.

34. Tayel, S. I., Soliman, S. E., & Elsayed, H. M. Vitamin D deficiency and vitamin D receptor variants in mothers and their neonates are risk factors for neonatal sepsis. *Steroids*. 134: 37-42, 2018.
35. Baca, K. M., Govil, M., Zmuda, J. M., Simhan, H. N., Marazita, M. L., & Bodnar, L. M. Vitamin D metabolic loci and vitamin D status in Black and White pregnant women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 220: 61-68, 2018.
36. von Websky, K., Hasan, A. A., Reichetzedder, C., Tsuprykov, O., & Hocher, B. Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 51-64, 2018.
37. Bae, Y. J., & Kratzsch, J. Vitamin D and calcium in the human breast milk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018.
38. Milešević, J., Samaniego, L., Kiely, M., Glibetić, M., Roe, M., & Finglas, P. Specialized food composition dataset for vitamin D content in foods based on European standards: application to dietary intake assessment. *Food chemistry*. 240: 544-549, 2018.
39. Al-Daghri, N. M., Al-Saleh, Y., Khan, N., Sabico, S., Aljohani, N., Alfawaz, H., ... & Alokail, M. S. Sun exposure, skin color and vitamin D status in Arab children and adults. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 164: 235-238, 2016.
40. Wimalawansa, S. J., Razzaque, M. S., & Al-Daghri, N. M. Calcium and vitamin D in human health: hype or real?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 4-14, 2018.
41. Reid, I. R. Vitamin D effect on bone mineral density and fractures. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 46(4);935-945, 2017.
42. Reid, I. R., Bolland, M. J., & Grey, A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 383(9912);146-155, 2014.
43. van Driel, M., & van Leeuwen, J. P. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Molecular and cellular endocrinology*. 453: 46-51, 2017.
44. Herr, C., Greulich, T., Koczulla, R.R., Meyer, S., Zakharkina, T., Branscheidt,

45. Eschmann, R., Bals, R. The Role of Vitamin D in Pulmonary Disease: COPD, Asthma, Infection, and Cancer. *Respir Res.* 12(1);31-44, 2011.
46. Rahman, M. M., Hosen, M. B., Faruk, M. O., Hasan, M. M., Kabir, Y., & Howlader, M. Z. H. Association of vitamin D and vitamin D binding protein (DBP) gene polymorphism with susceptibility of type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *Gene*, 636: 42-47, 2017.
47. Lips, P., Eekhoff, M., van Schoor, N., Oosterwerff, M., de Jongh, R., Krul-Poel, Y., & Simsek, S. Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 173: 280-285, 2017
48. Chen, S., Sun, Y., & Agrawal, D. K. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension.* 9(11);885-901, 2015.
49. Wimalawansa, S. J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 175: 29-43, 2018.
50. Apostolakis, M., Armeni, E., Bakas, P., & Lambrinouadaki, I. Vitamin D and cardiovascular disease. *Maturitas*, 2018.
51. Sherchand, O., Sapkota, N., Chaudhari, R. K., Khan, S. A., Baranwal, J. K., Pokhrel, T., ... & Lamsal, M. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psychiatry Research*, 2018.
52. Parker, G. B., Brotchie, H., & Graham, R. K. Vitamin D and depression. *Journal of affective disorders.* 208: 56-61, 2017.
53. Sherchand, O., Sapkota, N., Chaudhari, R. K., Khan, S. A., Baranwal, J. K., Pokhrel, T., ... & Lamsal, M. Association between vitamin D deficiency and depression in Nepalese population. *Psychiatry Research.* 2018.
54. Gunton, J. E., & Girgis, C. M. Vitamin D and muscle. *Bone Reports*, 8: 163-167, 2018.
55. Bouillon, R., & Carmeliet, G. Vitamin D and the Skeleton. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research.* 2018
56. Hou, Y. C., Wu, C. C., Liao, M. T., Shyu, J. F., Hung, C. F., Yen, T. H., ... & Lu, K. C. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. *Clinica Chimica Acta.* 2018.

57. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskkeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 5: 111-48, 2013.
58. Rashidbeygi, E., Rahimi, M. H., Mollahosseini, M., Yekaninejad, M. S., Imani, H., Maghbooli, Z., & Mirzaei, K. Associations of vitamin D status and metabolic dyslipidemia and hypertriglyceridemic waist phenotype in apparently healthy adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 12(6);985-990, 2018.
59. Vitezova, A., Voortman, T., Zillikens, M. C., Jansen, P. W., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., ... & Kiefte-de Jong, J. C. Bidirectional associations between circulating vitamin D and cholesterol levels: The Rotterdam Study. *Maturitas*. 82(4);411-417, 2015.
60. Teske, K. A., Bogart, J. W., Sanchez, L. M., Olivia, B. Y., Preston, J. V., Cook, J. M., ... & Arnold, L. A. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *European journal of medicinal chemistry*. 109: 238-246, 2016.
61. Schwetz, V., Scharnagl, H., Trummer, C., Stojakovic, T., Pandis, M., Grüber, M. R., ... & Lerchbaum, E. Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: A randomized controlled trial. *Journal of clinical lipidology*. 12(3);588-596, 2018.
62. Yadav, A. K., Kumar, V., Banerjee, D., Gupta, K. L., & Jha, V. Effect of vitamin D supplementation on serum sclerostin levels in chronic kidney disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2018.
63. Zand, L., & Kumar, R. The use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 46(4);983-1007, 2017.
64. Wilimborek, J., Nowicki, M., & Kurnatowska, I. Seasonal Variation of Vitamin D Status in Long-Term Kidney Transplant Recipients. In *Transplantation proceedings*. 49(9);2086-2091, 2017.
65. Büki, B., Jünger, H., & Lundberg, Y. W. Vitamin D supplementation may improve symptoms in Meniere's disease. *Medical hypotheses*. 116: 44-46, 2018.
66. Pfeffer, P. E., & Hawrylowicz, C. M. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. *Chest*. 153(5);1229-1239, 2018.

67. Konstantinopoulou, S., & Tapia, I. E. Vitamin D and the lung. *Paediatric respiratory reviews*. 24: 39-43, 2017.
68. Lee, Y. J., Park, K. M., Kim, Y. M., Yeon, G. M., & Nam, S. O. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatric neurology*. 52(2);153-159, 2015.
69. Durá-Travé, T., Gallinas-Victoriano, F., Malumbres-Chacón, M., Moreno-González, P., Aguilera-Albesa, S., & Yoldi-Petri, M. E. Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy research*. 139, 80-84, 2018.
70. Hidalgo, A. A., Trump, D. L., & Johnson, C. S. Glucocorticoid regulation of the vitamin D receptor. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 121(1-2);372-375, 2010.
71. Dimeloe, S., Nanzer, A., Ryanna, K., & Hawrylowicz, C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response—the role of glucocorticoids and vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 120(2-3);86-95, 2010.
72. Wu, Z., Camargo Jr, C. A., Khaw, K. T., Waayer, D., Lawes, C. M., Toop, L., & Scragg, R. Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: Secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Atherosclerosis*. 273: 59-66, 2018.
73. Glueck, C. J., Lee, K., Prince, M., Milgrom, A., Makadia, F., & Wang, P. Low serum vitamin D, statin associated muscle symptoms, vitamin D supplementation. *Atherosclerosis*. 256: 125-127, 2017.
74. Shu, L., & Huang, K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2018.
75. Smith, T. J., Lanham-New, S. A., & Hart, K. H. Vitamin D in adolescents: are current recommendations enough?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 173: 265-272, 2017.
76. Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*81: 353-73, 2006.

77. Tsuprykov, O., Chen, X., Hoher, C. F., Skoblo, R., Yin, L., & Hoher, B. Why should we measure free 25 (OH) vitamin D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 87-104, 2018.
78. Razzaque, M. S. Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 180: 81-86, 2018.
79. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, et al. Vitamin D status during Pregnancy and Aspects of Offspring Health. *Nutrients*. 2: 389-407, 2010.
80. Ögüş, E., Sürer, H., Kılınç, A., Fidancı, V., Yılmaz, G., Dindar, N., & Karakaş, A. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 15(1), 2014.
81. Bozkaya, G., Örmən, M., Bilgili, S., & Aksit, M. D Vitamini için Güneşten Yeterince Faydalanyor muyuz?. *Türk Klinik Biyokimya Dergi*. 15(1);24-2, 2017.
82. Çelebi Z., Ankara Bölgesinde Yaşayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Polikliniklerine Başvuran Postmenapozal Osteoporozlu Kadınlarda D Vitamini Eksikliği Görülme Oranı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi*, s.24-10, Ankara, 2009.
83. Taşkırın, B., & Cansu, G. B. Güneydoğu Bölgesinde Erişkinlerde D Vitamini Eksikliği/Vitamin D Deficiency In Adult Residents of Southern Turkey. *Osmangazi Journal Of Medicine*. 38, 2016.
84. Telo, S., Kaman, D., & Akgöl, G. Elazığ İlinde D Vitamini Düzeylerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değişimi. *Fırat Tıp Dergisi*, 22(1), 2017.
85. Uçar, F., Taşlıpınar, M. Y., Soydaş, A. Ö., & Özcan, N. Ankara etlik ihtisas eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*, 2(1);12-15, 2012.
86. Durmuş, H., & Çetinkaya, F. Vitamin D Status Of Adults In Kayseri, Turkey: Summer Time Population Based Cross-sectional Study Türkiye Kayseri İli Yaz Aylarında Yetişkinlerin Vitamin D Durumu: Toplum Tabanlı Kesitsel Çalışmaç 8(4);325-9, 2017.
87. Kennel, K. A., Drake, M. T., & Hurley, D. L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *In Mayo Clinic Proceedings*. 85(8);752-758, 2010.

88. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 15: 2579-85, 2001.
89. Chapuy, M.C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S.,
90. Meunier, P.J. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporos Int.* 7(5);439-443, 1997.
91. Aloia, J.F., Patel, M., DiMaano, R., Li-Ng, M., Talwar, S.A., Mikhail, M., Pollack, S., Yeh, J.K. Vitamin D Intake to Attain a Desired Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Am J Clin Nutr.* 87: 1952-1958, 2008.
92. Hughes, D.A., Norton, R. Vitamin D and Respiratory Health. *Clinical and Experimental Immunology.* 158: 20-25, 2009.
93. Abdel-Wahab, A. F., Afify, M. A., Mahfouz, A. M., Shahzad, N., Bamagous, G. A., & Al Ghamdi, S. S. Vitamin D enhances antiepileptic and cognitive effects of lamotrigine in pentylenetetrazole-kindled rats. *Brain research.* 1673: 78-85, 2017.
94. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collet-Solberg PF and Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122: 398-417, 2008.
95. Kristin K, Donald L, Candace S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 7: 684-700, 2007.
96. Hata TR, Audish D, Kotol P, Coda A, Kabigting F, Miller J, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 28(6);781-9, 2014
97. Lee SA, Hong S. Correlation between serum vitamin d level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res.* 5(4);207-10, 2013.
98. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 96: 252-61, 2006.
99. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 311(5768);1770-3, 2006.
100. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357: 266-81, 2007.
101. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res.* 47: 451-75, 1998.

102. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev.* 22(2);203-17, 2000.
103. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet.* 358: 1500-3, 2001.
104. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 34:367-72, 2005.
105. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 289: 8-28, 2005.
106. Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. *New Eng J Med.* Boston. 357(3); 266, 2007.
107. Thacher TD, Clarke BL, Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 86: 50-60, 2011.
108. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG.* 1-13, 2003.
109. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 39: 381-400, 2010.
110. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Vitamin D-mediated human antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* is dependent on the induction of cathelicidin. *J Immunol.* 179(4);2060-3, 2007.
111. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 173(5);2909-12, 2004.
112. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 65: 106-113, 2009.
113. Adorini L, Pena G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 4: 404-412, 2008.
114. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. In *Vitamin D in rheumatoid arthritis. Autoimmunity Reviews.* 7: 59-64, 2007.
115. Hewison M. PhD. In. *Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme Rheum Dis Clin N Am.* 38: 125-139, 2012.
116. Hata TR, Kotol P, Jackson M et al. Administration of oral vitamin D induces cathelicidin production in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol.* 122: 829-831, 2008.
117. Özmen, İ., Köse, O. Vitamin D ve Deri. *Türk Dermatoloji Dergisi,* 61: 77-83, 2008.

118. Heine, G., Anton, K., Henz, B.M., Worm, M. 1α , 25-dihydroxyvitaminD₃ Inhibits Anti-CD40 Plus IL-Mediated IgE Production in Vitro. *Eur J Immunol*, 32(12);3395-3404, 2002.
117. Binkley, N., Novatny, R., Krueger, D., Kawahara, T., Daida, Y.G., Lensmeyer, G.Hollis, B.W., Drezner, M.K. Low Vitamin D Status Despite Abundant Sun Exposure. *The Journal of Clin Endocrinol Metab.* 92(6);2130-2135, 2007.
118. Mansoor, S., Habib, A., Ghani, F., Badruddin, S., Fatmi, Z., Mansoor, S., Sisiqi, I.Jabbar, A. Prevalence and Significance of Vitamin D Deficiency and Insufficiency Among Apparently Healthy Adults. *Clinical Biochemisrty.* 30: 1-6, 2010.
119. Ghannam, N.N., Hammami, M.M., Bakheet, S.M., Khan, B.A. Bone Mineral Density of the Spine and Femur in Healthy Saudi Females: Relation to Vitamin D Status, Pregnancy and Lactation. *Calcif Tissue Int*, 65: 23-28, 1999.
120. Vieth, R., Chan, P.C., MacFarlane, G.D. Efficacy and Safety of Vitamin D₃ Intake Exceeding the Lowest Observed Adverse Effect Level. *Am J Clin Nutr.* 73: 288-294, 2001.
121. Juzeniene, A., Ma, L.W., Kwitniewski, M., Polev, G.A., Lagunova, Z., Dahlback, A., Moan, J. The Seasonality of Pandemic and Non-Pandemic Influenzas: The Role of Solar Radiation and Vitamin D. *International Journal of Infectious Diseases.* 14: 1099-1105, 2010.
122. Cannell, J.J., Hollis, B.W., Zasloff, M., Heaney, R.P. Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency. *Expert Opin. Pharmacother.* 9(1);1-12, 2008.
123. White, J.H. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases and Regulation of Innate Immunity. *Infection and Immunity*, 76(9);3837-3843, 2008.
124. Hashemipour, S., Larijani, B., Adibi, H., Javadi, E., Sedaghat, M., Pajouhi, M., Shafaei, A.R., Hamidi, Z., Fard, A.R., Nezhad, H.A., Booya, F. Vitamin D Deficiency and Causative Factors in the Population of Tehran. *BMC Public Health*, 4(38);1-6, 2004.
125. Meddeb, N., Sahli, H., Chahed, M., Abdelmoula, J., Feki, M., Salah, H., Frini, S., Kaabachi, N., Belkahia, C., Mbazaa, B., Zouari, B., Sellami, S. Vitamin D Deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int*, 16: 180-183, 2004.

126. Forests, K.Z., Stuhldreher, W.L. Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in US Adults. *Nutrition Research*. 31(1);48-54, 2011. Berry, D.J., Hesketh, K., Power, C., Hyppönen, E. Vitamin D Status has a Linear Association with Seasonal Infections and Lung Function in British Adults. *British Journal of Nutrition*. 106: 1433-1440, 2011.
127. Hayes, C.E., Nashold, F.E., Spach, K.M., Pedersen, L.B. The Immunological Functions Of The Vitamin D Endocrine System. *Cellular and Molecular Biology*. 49(2);5680-5703, 2003.
128. Finkbeiner, J.D., Grossmann, R.E., Tangirala, V. Vitamin D and Chronic Lung Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Studies. *Adv. Nutr.* 2: 244-253, 2011.
129. Finkelstein, L., Halse, J., Haug, E., Bjørntoft, Q., Vatn, M., Kofstad, J., Boe, J. Vitamin D Deficiency. Bone Mineral Density and Weight in Patients with Advanced Pulmonary Disease. *Journal of Internal Medicine*. 256: 56-62, 2004.
130. Papi, A., Luppi, F., Franco, F., Fabbri, L.M. Pathophysiology of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proceedings of The American Thoracic Society*. 3: 245-251, 2006.

10. EKLER

10.1 ANKET

Ek-1

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK ECZACILIK ABD
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

“D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN HASTALIKLAR VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER VE BU HASTALARA FARMASÖTİK BAKIM SAĞLANMASINDA KLİNİK ECZACININ ROLÜ”

1- Kaç yaşındasınız?

-<20
- 20-40
- 40-60
- 60<

2- Cinsiyetiniz nedir?

- Kadın
- Erkek

3- Hangi tarihte D vitamin eksikliği teşhisi aldınız ?

4- Tahlil sonucunuz neticesinde D vitamin değeriniz nedir?

5- Günde kaç dakika güneş ışığına maruz kalıyorsunuz? (dakika/gün)

- <10 dk
- 10-30 dk
- 30-60 dk
- 60< dk

6- Güneş kremi kullanıyor musunuz?

- Evet
- Hayır
- Bazen kullanırım

- 7- Haftada ne sıklıkla fiziksel aktivite yaparsınız?
- Haftada 1 den az hafif egzersiz (30 dk yürüyüş)
 - Haftada 2 kez hafif veya orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik)
 - Haftada 3 kez orta egzersiz (30 dk yürüyüş+jimnastik...)
 - Haftada 3 ten fazla ağır egzersiz (koşu, jimnastik...)
- 8- Giyiminizi nasıl tanımlarsınız?
- Açık (Eller, yüz, kollar ve vücudun diğer bölgelerinin güneşe maruz kalması)
 - Kapalı (Yalnız ellerin ve yüzün güneşe maruz kalması)
- 9- Süt ve süt ürünlerini haftada ne sıklıkla tüketirsiniz?
- Hiç tüketmem
 - Haftada 1 kez
 - Haftada 2-3 kez
 - Haftada 4-5 kez
 - Haftanın her günü
- 10- Et ve et ürünlerini haftada ne sıklıkla tüketirsiniz?
- Hiç tüketmem
 - Haftada 1 kez
 - Haftada 2-3 kez
 - Haftada 4-5 kez
 - Haftanın her günü
- 11- Sebze ve meyve haftada ne sıklıkla tüketirsiniz?
- Hiç tüketmem
 - Haftada 1 kez
 - Haftada 2-3 kez
 - Haftada 4-5 kez
 - Haftanın her günü
- 12-Ne sıklıkla balık ve deniz mahsulleri tüketirsiniz?
- Haftada 2-3 kez/ daha fazla
 - Haftada 1 kez
 - 2 Haftada 1 kez
 - Ayda 1kez
 - Daha az tüketirim/tüketmem
- 13- Sigara kullanıyor musunuz?
- Evet
 - Hayır

14- Alkol kullanıyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

15- Kronik hastalığınız var mıdır?

- a. Var
- b. Yok

16- Kronik hastalıklarınız nelerdir?

| HASTALIK İSMİ | DURUMU | |
|---------------------------|--------|-----|
| Gastrointestinal bozukluk | VAR | YOK |
| Epilepsi | VAR | YOK |
| Depresyon | VAR | YOK |
| Hipertansiyon | VAR | YOK |
| Diyabet | VAR | YOK |
| Astım-KOAH | VAR | YOK |
| Kanser | VAR | YOK |
| Gut | VAR | YOK |
| Tiroid | VAR | YOK |
| Diğer | | |

17- Son 1,5 yıl içerisinde akut hastalık geçirdiniz mi?

- a. Evet
- b. Hayır

18- Son 1,5 yıl içerisinde geçirdiğiniz akut hastalıklar nelerdir?

| HASTALIK İSMİ | DURUMU | |
|-------------------------------|--------|-------|
| Grip | EVET | HAYIR |
| Farenjit | EVET | HAYIR |
| Sinüzit | EVET | HAYIR |
| Orta kulak iltihabı | EVET | HAYIR |
| İshal | EVET | HAYIR |
| Kabızlık | EVET | HAYIR |
| Burun alerjisi/ saman nezlesi | EVET | HAYIR |
| Cilt hastalığı | EVET | HAYIR |
| Diğer | | |

19- Düzenli kullanmakta olduğunuz ilaç grubu var mıdır? Varsa nelerdir?

- a. Var...
- b. Yok

20- Son 1,5 yıl içerisinde kullanmakta olduğunuz D Vitamini takviyesi nedir?

- a.Devit damla (50.000 İÜ/15 ml)
- b.Devit ampul (300.000 İÜ/ml)
- c.Coledan-D3 oral damla (150.000 İÜ/ 10 ml)

21- Son 1,5 yıl içerisinde belirttiğiniz D vitamini takviyesinden kaç kutu kullandınız?

- a. 1
- b. 2
- c. 3
- d. 3<

22- Son 1,5 yıl içerisinde D vitamini dışında kan tahlilinizde eksik çıkması sonucu kullanmakta olduğunuz başka vitamin/mineral takviyesi var mıdır?

- a.Var
- b.Yok

23- Hangi besin takviyelerini kullanmaktasınız?

| BESİN TAKVİYESİ | DURUMU | |
|-----------------|--------|-------|
| | EVET | HAYIR |
| Kalsiyum | | |
| Multivitamin | | |
| Omega-3 | | |
| B12 vitamini | | |
| Demir | | |
| Folik asit | | |
| Diğer | | |

24- Son 1,5 yıl içerisinde düzenli kullanmakta olduğunuz ilaçlardan iyileşmeniz neticesinde bıraktığınız ilaç grubu oldu mu? Varsa neler?

- a.Evet...
- b.Hayır

25- Son 1,5 yıl içerisinde kronik hastalıklarınızda düzelme oldu mu? Varsa hangi hastalıklar?

- a.Evet...
- b.Hayır

26- Eczacınız tarafından hastalık ve tedavi hakkında yeterince bilgilendirildiğinizi düşünüyor musunuz?

- a. Evet
- b. Hayır

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.5617
Konu : Etik Kurulu Kararı

17/02/2018

Sayın Cansu GÜROL

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “D Vitamini Eksikliğinde Görülen Hastalıklar ve D Vitamini Eksiliğine Etki Eden Faktörler ve Bu Hastalara Farmasötik Bakım Sağlanmasında Klinik Eczacının Rolü” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU**

| Değerlendirilen Belgeler | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--------------------------|--|------------|--------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ PLANI | 30.01.2018 | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 30.01.2018 | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| Karar Bilgileri | Karar No: 125 | | Tarih: 14/02/2018 | | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmannın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir. | | | | | |

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile ilişki | | Katılım * | | İmza |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|------|
| Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK | Eczacılık | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | I <input checked="" type="checkbox"/> | II <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK | Farmakoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | F <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN | Psiko-onkoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | F <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI | Ergoterapi | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | L <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN | Histoloji ve Embriyoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | E <input type="checkbox"/> | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |
| Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK | Biyoteknoloji | İstanbul Medipol Üniversitesi | F <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/> | F <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | F <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> | |

* Toplantıda Bulunma

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | | |
|--------------------------|--|---|---|--|---|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | D Vitamini Eksikliğinde Görülen Hastalıklar ve D Vitamini Eksiliğine Etki Eden Faktörler ve Bu Hastalara Farmasötik Bakım Sağlanmasında Klinik Eczacının Rolü | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Cansu Gürol | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Eczacı | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | İstanbul | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | - | | | |
| | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |

12. ÖZGEÇMİŞ

| | | | |
|------------|--|--------------|-------------|
| Adı | CANSU | Soyadı | GÜROL |
| Doğum Yeri | KDZ. EREĞLİ | Doğum Tarihi | 05.06.1993 |
| Uyruğu | TC | TC Kimlik No | 30530448478 |
| E-mail | gurolcansu@gmail.com | Tel | 05353212024 |

Eğitim Düzeyi

| | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|------------------|---|----------------|
| Doktora/Uzmanlık | | |
| Yüksek Lisans | . | |
| Lisans | İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ | 2016 |
| Lise | TED KDZ. EREĞLİ KOLEJİ | 2011 |

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| Görevi | Kurum | Süre (Yıl - Yıl) | |
|--------------------------|-------------------|------------------|--------|
| 1.Eczacı ve Mesul Müdürü | ECZANE CANSU | 3 | |
| 2. | | | |
| 3. | | | |
| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama* | Konuşma* | Yazma* |
| İNGİLİZCE | İYİ | İYİ | İYİ |
| | | | |

* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yabancı Dil Sınav Notu

| | | | | | | | | |
|------|------|-------|----------|-----------|-----------|-----|-----|-----|
| KPDS | YDS | IELTS | TOEFLIBT | TOEFL PBT | TOEFL CBT | FCE | CAE | CPE |
| | 67,5 | | | | | | | |

Başarılmış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır # KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

| | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|---------------|---------|--------------|-------|
| ALES Puanı | 73 | 72 | 64 |
| (Diğer) Puanı | | | |

Bilgisayar Bilgisi

| Program | Kullanma becerisi |
|-----------------------------------|-------------------|
| WINDOWS | İYİ |
| OFFICE (WORD, EXCEL, POWER POINT) | İYİ |
| | |

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin