

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN 18-35  
YAŞ ARALIĞINDAKİ BÖLGE KADINLARININ SON 5 YILLIK  
D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN SAPTANMASI**

Sağlık Memuru Ümit GÜNEŞ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

2. DANIŞMAN

Uzm. Dr. Mehmet Murat AKIN

VAN – 2018

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN 18-35 YAŞ  
ARALIĞINDAKİ BÖLGE KADINLARININ SON 5 YILLIK  
D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN SAPTANMASI**

Sağlık Memuru Ümit GÜNEŞ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

1. DANIŞMAN

Prof. Dr. Nihat MERT

2. DANIŞMAN

Uzm. Dr. Mehmet Murat AKIN

VAN – 2018


Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı tarafından TYL-2017-5883 nolu proje olarak desteklenmiştir.


T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNE BAŞVURAN 18-35 YAŞ  
ARALIĞINDAKİ BÖLGE KADINLARININ SON 5 YILLIK D VİTAMİNİ  
DÜZEYİNİN SAPTANMASI

Sağlık Memuru Ümit GÜNEŞ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

  
Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Nihat Mert

  
Üye  
Prof. Dr. Handan Mert

  
Üye  
Yrd. Doç. Dr. Kıvanç İZAK

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../2018

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmalarım sırasında yoğun çalıőmalarına rağmen hiçbir zaman her türlü desteğini esirgemeyen, özveriyle her konuda bana destek olan Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Nihat MERT'e, bilimsel desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalımızın değerli ğretim yelerine, İkinci Danışman Uzm. Dr. Mehmet Murat AKIN'a , tezimin laboratuvar aőamasında yardımlarını grdğim mesai arkadaőlarım ve çalıőmama maddi destek veren Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Başkanlığı'na, özellikle yaőamımın her anında manevi destek ve güven veren eőime, çocuklarım ve aileme teőekkürlerimi sunmayı zevkli bir borç bilirim.



## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler .....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Tablolar Listesi .....	VII
Şekiller Listesi .....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Vitamin D Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.1.1.Vitamin D metabolizması .....	4
2.1.2.Vitamin D eksikliğinin nedenleri .....	6
2.1.3.Vitamin D'nin fonksiyonları .....	6
2.1.4.Vitamin D'nin kemik üzerine etkileri .....	7
2.2. Kalsiyum .....	9
2.2.1. Kalsiyum hakkında genel bilgiler .....	9
2.2.2. Kalsiyumun biyolojik rolü .....	10
2.2.3. Kalsiyum kaynakları .....	11
2.2.4. Kalsiyumun metabolizması .....	12
2.2.5. Kalsiyum seviyesinin homeostatik düzenlenmesi.....	14
2.2.6. Kalsiyumun atılması.....	15
2.2.7. Kalsiyumun fizyolojik eylemleri.....	16
2.2.8. Raşitizm ve osteomalazi.....	17
2.2.9. Osteoporoz ve kırıklar .....	18
2.3. Potasyum.....	19
2.3.1. Potasyum hakkında genel bilgiler .....	19
2.3.2. Potasyum iyonunun iç dengesi.....	20
2.3.3. Potasyumun böbreklerdeki metabolizması .....	22
2.4. Magnezyum .....	24
2.4.1. Magnezyum hakkında genel bilgiler .....	24
2.4.2. Magnezyum metabolizması .....	26

2.4.3. Magnezyum dengesi.....	27
2.4.4. Magnezyum eksikliği ve hipomagnezemi .....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Canlı Materyal.....	31
3.1.1. Kan örneklerinin alınması.....	31
3.2. Yöntem.....	31
3.2.1. D vitamini analizleri.....	31
3.2.2. Kalsiyum analizleri .....	32
3.2.3. Potasyum analizleri .....	33
3.2.4. Magnezyum analizleri.....	33
3.3. İstatistik Analizler .....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	43
ÖZET .....	51
SUMMARY .....	52
KAYNAKLAR .....	53
ÖZGEÇMİŞ .....	61
EKLER.....	62
EK-1. Etik Kurul Raporu .....	62
EK-2. Orijinallik Raporu .....	63

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>25(OH)D</b>	: 25- Hidroksi Vitamin D
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BAPTA</b>	: Hücre Dışı Kalsiyum Bağlama İyonu
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>D<sub>3</sub></b>	: Vitamin D
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ECF</b>	: Ekstrasellüler Sıvı
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>EMF</b>	: Elektromanyetik Alan
<b>gr</b>	: Gram
<b>ISE</b>	: İyon Seçici Elektrot
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KVH</b>	: Kardiyo Vasküler Hastalık
<b>L</b>	: Litre
<b>M</b>	: Molar
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>μmol</b>	: Mikromol
<b>PTH</b>	: Paratroid Hormon
<b>RANKL</b>	: Nükleer Faktör Kappa-B Ligandı
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
<b>USDA</b>	: Amerika Tarım Bakanlığı
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B Işını
<b>VDBP</b>	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
<b>VDR</b>	: Vitamin D Reseptörü

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Van ilinde yaşayan ve araştırmada kullanılan bayanlara ait bazı Biyokimyasal parametreler .....	28
<b>Tablo 2.</b> Araştırmada kullanılan deneklerin 2012 yılına ait verileri .....	31
<b>Tablo 3.</b> Araştırmada kullanılan deneklerin 2013 yılına ait verileri .....	32
<b>Tablo 4.</b> Araştırmada kullanılan deneklerin 2014 yılına ait verileri .....	33
<b>Tablo 5.</b> Araştırmada kullanılan deneklerin 2015 yılına ait verileri .....	34
<b>Tablo 6.</b> Araştırmada kullanılan deneklerin 2016 yılına ait verileri .....	35





## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Mantar ve hayvanlarda vitamin D tipleri.....	3
Şekil 2. Vitamin D'nin metabolitleri .....	5
Şekil 3. Canlılar âleminde vitamin D'nin fonksiyonları.....	6
Şekil 4. Vitamin D'nin muhtemel fonksiyonları .....	7
Şekil 5. Vitamin D düzeylerinin yıllara göre ortalama değerleri (n = 20).....	29
Şekil 6. Kalsiyum düzeylerinin yıllara göre dağılımı (n= 20).....	29
Şekil 7. Magnezyum değerleri beş yıllık ortalamaları (n= 20).....	30
Şekil 8. Potasyum değerleri beş yıllık ortalamaları ( n= 20) .....	30



## 1. GİRİŞ

D vitamini eksikliği, birçok durumda, bireylerin yeterince güneş ışığı ve D vitaminden zengin gıdaları yememesi sonucunda ortaya çıkar (Prentice, 2008). D vitamini eksikliği küresel bir sorundur. İskelet ve kas gelişimi yanında farklı bağışıklık işlevlerinde rol oynayan önemli bir faktör olarak bilinir (Prentice, 2008; El-Hac Fuleihan, 2009). Son zamanlarda D vitamini eksikliğinin ortak semptomlara neden olabileceğini kanıtlamak için çalışmalar yapılırken, toplumda rastlanılan baş ağrısı ve yorgunluk gibi bilinmeyen etiyojilerin, yaygın semptomların nonspesifik etiyojilerinin D vitamini eksikliğiyle ilişkilerini öğrenmek için daha fazla araştırmalar yapılmalıdır (Knutsen ve ark., 2010). Nitekim Orta Doğu popülasyonu arasında D vitamini eksikliği nedeniyle spesifik olmayan kas ağrılarının yaygınlığı ortaya çıktığı belirtilmiştir (Badsha ve ark., 2009).

D vitamini eksikliği ülkeden ülkeye farklı şekilde tanımlanmıştır. Bazı insanlar <30 nmol/L serum 25 (OH) D konsantrasyonunu vitamin D eksikliği için risk kabul ederken, diğerleri 50 nmol/L serum 25 (OH) D konsantrasyonlarını D vitamini eksikliğini kabul edilebilir en düşük değer olarak tanımlar (Moreno-Reyes ve ark., 2009; Dudaklar, 2010).

12 °N'den 42 ° N' enlem arasında yer alan Orta Doğu'nun değişik ülkelerinden İran, Kuveyt, Suudi Arabistan, Lübnan, Ürdün, Türkiye ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde yıl boyunca D vitamini üretimi gözlenir (Fonseca ve ark., 1984; El-Hac Fuleihan, 2009). Ancak güneşli olmasına rağmen Orta Doğu ülkelerinde vitamin D eksikliği ve yetersizlik riski en yüksek oranda görülmektedir (El-Hajj Fuleihan, 2009). Bazı çalışmalarda D vitamini eksikliğinin Ortadoğu popülasyonları arasında yaygın olduğu, arttığını, vitamin D ortalama düzeylerinin yaklaşık olarak 25 nmol / L ile 10 nmol / L arasında olduğu gösterilmiştir (Mithal, 2009; Lips, 2010; Fields ve ark., 2011). Ortadoğu'da olan D vitamini eksikliği nedeni belirsizliğini korumakla beraber düşük vitamin D düzeyi riskini artırabilecek bazı faktörleri belirtilmiştir. Genelde Ortadoğu'da güneşe maruz kalmanın eksikliğinin, kültürel uygulamalardan kaynaklandığı, muhafazakâr kıyafetler ve Müslüman kadınlarda perdelerin kullanımı, yaşam tarzı

alışkanlıklarına ek olarak çoğu zaman içeride kalma gösterilmiştir (Christie ve ark., 2011).

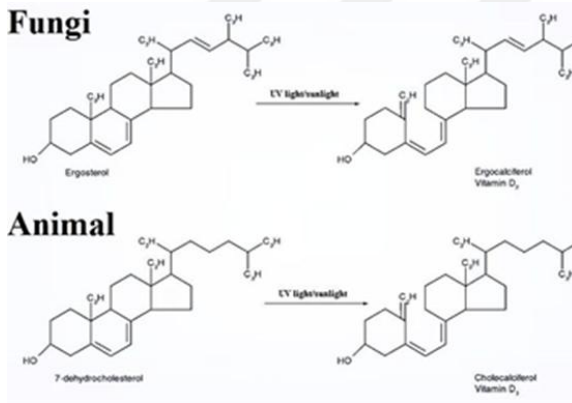
Ortadoğu'daki kadınlar erkeklerden daha yüksek oranda D vitamini eksikliği oranına sahiptir. Serum D vitamini seviyesi, cilt pigmentasyonu, sınırlı zamanlarda güneşle temas ve düşük vitamin D gıda kaynaklarının alınması gibi bazı ortak nedenlerden dolayı düşüktür ve yıl boyunca değişmez (Knutsen ve ark., 2010). Çok etnikli bir grupta D vitamini durumu üzerine yapılan bir araştırmada, Orta Doğu nüfusu ve Afrikalılar ve Güney Asyalılar gibi bazı etnik gruplar serum D vitamini seviyesinin % 83 oranında düşük olduğu, konservatif kıyafetler giyen kızlarda D vitamini düzeyinin, banliyölerde ve kentsel alanlarda yaşayan kadınlar ile kıyaslandığında 12 nmol- 30 nmol / L seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda D vitamininin çok fonksiyonlu olduğuna odaklanılmış, D vitamini eksikliğinin osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, otoimmün hastalıklar ve depresyon gibi hastalıkların oluşmasını engelleyecek bir madde, sağlık ve özellikle kronik yaşam tarzı ile ilgili hastalıklar bağlamında tedaviye katkı sağlayıcı olarak önemli bir vitamin olduğu görülmektedir (El-Hajj Fuleihan, 2009).

Sunulan bu tez ile Van ilinde beş yıllık bir sürede çeşitli sağlık nedenleriyle Van Eğitim ve Araştırma hastanesine gelen bayan hastaların temelde Vitamin D düzeyleri olmak üzere onunla bağlantılı Ca, Mg ve K düzeylerini saptamak ve Van ilindeki düzeyler konusunda fikir sahibi olmasının amaçlanmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Vitamin D Hakkında Genel Bilgi

D vitamini, iki formda bulunan bir lipofil sekonder steroiddir; ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) ve Kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>). Bu iki form bir çift bağ ve bir metil grubu ile farklılık gösterir. D<sub>2</sub> vitamini, mantar gibi sebze kaynaklarında bulunurken, D<sub>3</sub> vitamini hayvansal kaynaklarda yağlı balık, morina, karaciğeri yağı, yumurta sarısı ve süt ürünler gibi D vitamini ile zenginleştirilen yiyeceklerde bulunur. D vitamini takviyeleri her iki formu da içerebilir, ancak Norveç'te tezgâh üstü D<sub>3</sub> vitamini, vitamin D takviyelerinde neredeyse tamamen kullanılmaktadır. Ama önemli olan vücudun kendisi D<sub>3</sub> vitamini üretme kabiliyetine sahip olmasıdır. UVB radyasyonu (dalga boyu 290-315 nm) deride önceden oluşturulmuş 7-dehidrokolesterole ulaşır. Previtamin D<sub>3</sub> sonra normal sıcaklık koşulları altında D<sub>3</sub> vitamini oluşturmak için izomerleşir (Arslan, 2007).



**Şekil 1.** Mantar ve hayvanlarda vitamin D tipleri.

D vitamini, kemik oluşumu, sinir kas fonksiyonlar için önemli görevleri olan, steroid yapıya sahip olan bir hormondur. Omurgalı hayvanların çoğu D vitamini gereksinimini yeterli güneş ışığı aldıkları zaman derilerinden fotokimyasal bir sentez ile sağlar. Bu nedenle çoğu zaman D vitaminine gerçek bir vitamin gözüyle bakılmaz ve prohormon olarak kabul edilir. Normal bir iskelet kas sistemine sahip olmak için gerekli olan kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kandaki miktarlarının düzenlenmesi, kemik oluşumunun uygun şekilde devamı için vitamin D gereklidir (Arslan, 2007).

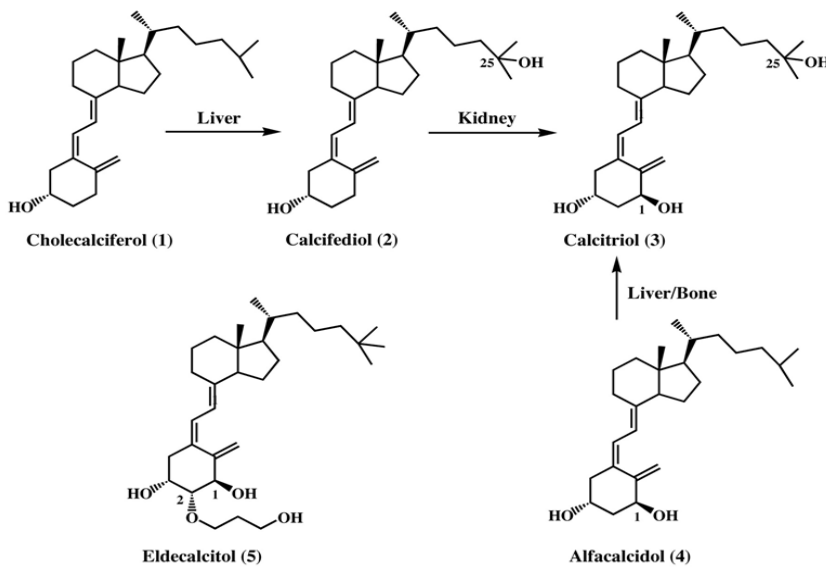
Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) tarafından hazırlanan raporlarda Amerika Birleşik Devletlerinde gelişmekte olan bireylerin ve erişkinlerin yaklaşık dörtte birinde vitamin D düzeyi yeterli bulunurken çocukların % 61'i vitamin D eksik olarak saptanmıştır (Searing ve Leung, 2010). Daha sonra yayınlanan çeşitli raporlarda olay daha da ciddi bir boyutta yani Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık % 50'sinde ve dünyanın diğer üçte ikisinde vitamin D eksikliği vurgulanmıştır. Vitamin D eksikliğinin önemi her geçen gün artmakta ve özellikle analitik tekniklerin gelişmesi, yeni yeni metotların uygulamaya konulması sonucunda toplumda sağlıklı olarak tanımlanan birçok bireyde de ciddi düzeyde Vitamin D eksikliği olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçlar Vitamin D eksikliğinin halen ve gelecekte de önemli bir sorun olacak gibi görünmektedir (Norman, 2010).

### **2.1.1. Vitamin D metabolizması**

İnsanlarda vitamin D, vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) diye iki farklı formda bulunur. Vitamin D<sub>3</sub>, güneş ışığının 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B ışınları ile deride 7-dehidrokolesterol'den sentez edilir. 7-dehidrokolesterol previtamin D<sub>3</sub>'e haline dönüştürülür. Bunu izomerizasyon yoluyla previtamin D<sub>3</sub>'den vitamin D<sub>3</sub> oluşması takip eder. Aynı zamanda Vitamin D<sub>3</sub>'ü ekzojen olarak yağlı balıklarla dışarıdan besinlerle almak da mümkündür. Vitamin D<sub>3</sub> açısından zengin balıklar arasında ringa balığı ve uskumru balığı bulunur. Bitkilerde güneş ışınlarıyla Vitamin D<sub>2</sub> oluşur (Dursun, 2007).

Vitamin D<sub>3</sub> ihtiyacının % 90-95'i güneş ışınları yoluyla sentezden karşılanır. Deriden sentezlenen ve gıdalarla ekzojen olarak alınan D<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub> vitaminleri, karaciğerde 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) ve 25-hidroksi vitamin D<sub>2</sub>'ye (25(OH)D<sub>2</sub>) dönüştürülür. 25(OH)D(kalsitriol) terimi hem 25(OH)D<sub>3</sub> ve hem de 25(OH) D<sub>2</sub>'yi ifade etmek için kullanılmaktadır. 25(OH)D vitamini karaciğerde sentez edildikten sonra D vitamini bağlayıcı protein (DBP) vasıtasıyla böbreğe transfer edilir. Oluşan DBP-25(OH) D vitamin kompleksi böbrek tübül hücrelerine girer. Bu dokuda 25(OH) D vitamini serbest kalarak mitokondride sitokrom P450 enzim sisteminin desteğiyle 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzimi vasıtasıyla aktif D vitamini haline yani 1-25(OH)<sub>2</sub> D'ye dönüştürülür. Eğer 1-25(OH)<sub>2</sub> D düzeyi yeterli ise 25(OH) D'nin bir kısmı 24-

25(OH) D'ye çevrilir. Bu formlar daha az aktif olup parçalanarak elimine edilir. Aminoasit yapısı albümine benzeyen D vitamini bağlayıcı protein oluşan metabolitlerden 25(OH)D, 1-25(OH)2D ve 24-25(OH)D formlarına yüksek afinite ile bağlanır (Bringham ve ark., 2003; Dursun, 2007). Hücrelere getirilen aktif 1-25(OH)2D hücre içerisinde genomik” ve “nongenomik” geçitlerle fonksiyonlarını yaparlar. Genomik geçitte DBP'ye bağlanarak dokulara taşınmış 1-25(OH)2D hücre içine girip vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks oluştur. Kompleks retinoik asit X-reseptörünü yapısına katarak üçlü kompleks halinde DNA'nın belirli bölgelerine bağlanır. Şekillenen üçlü kompleks, kalsiyum bağlayan protein, osteokalsin, 24-hidroksilaz gibi bazı genlerin transkripsiyonunu gerçekleştirirken, diğer bazı genlerin (enflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripte olmasını zayıflatır. Non-genomik geçit incelendiğinde D vitamini plazma membranında bulunan VDR reseptörlerine bağlanıp sitoplazma içerisinde sekonder mesaj geçitlerini aktive eder. Bu geçit neticesinde hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktif hale gelir. Non-genomik geçit düz kas hücrelerinde, monositlerde, pankreasın beta hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde ve bağırsak hücrelerinde aktiftir. Bu non-genomik geçit bazı hastalıkların gelişimi ile yakından ilgilidir. Bunlara örnek olarak hipertansiyon, romatoid artrit, Crohn hastalığı, sedef hastalığı, tip I diyabetes, multipl skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, bazı tip kanserler verilebilir (Bringham ve ark., 2003; Dursun, 2007).



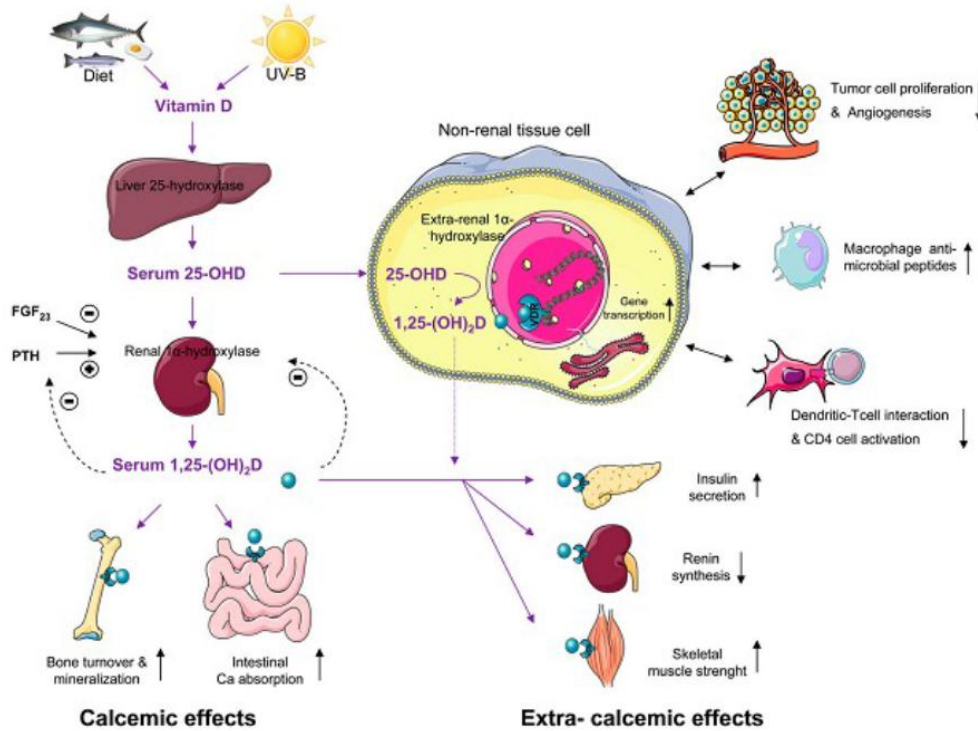
**Şekil 2.** Vitamin D'nin Metabolitleri

### 2.1.2. Vitamin D eksikliğinin nedenleri

Vitamin D eksikliđi kalıtsal veya ikincil vitamin D metabolizma bozukluklarıyla iliřkilendirilse de, D vitaminin yetersiz sentezi ve besinlerle az alımı eksikliđin temel nedenidir. Yetersiz guneř ıřını, alınan yiyeceklerdeki D vitamin dűřüklüđü, hamilelikte kötü beslenme, koyu cilt rengi gibi faktörlerle D vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımının olması, kolestatik karaciđer hastalıkları, pankreas yetmezlikleri, safra tıkanması kısa bađırsak sendromu gibi yađda eriyen vitaminlerin dűřük emilimi sonucu, Sitokrom P-450 enzim indűksiyonu, bozuk 25(OH)D vitamin yapılması, yaygın hepatik hastalıđı, yetersiz 1,25(OH)2D vitamini sentezi ilerlemiř bűbrek hastalıkları, kalıtsal renal alfa-1 hidroksilaz enzimi eksikliđi (D vitaminine bađımlı rařitizm tip 1), 1,25(OH)2D vitaminine son hedef organ direncinin geliřmesi (D vitaminine bađımlı rařitizm tip2) yani D vitamini metabolizması bozuklukları sonucunda eksiklik gűrűlűr (Őzkan ve Dűneray, 2008).

### 2.1.3. Vitamin D nin fonksiyonları

Ařađıda vitamin D'nin fonksiyonları kısaca űzetlenmektedir (Tablo 3).



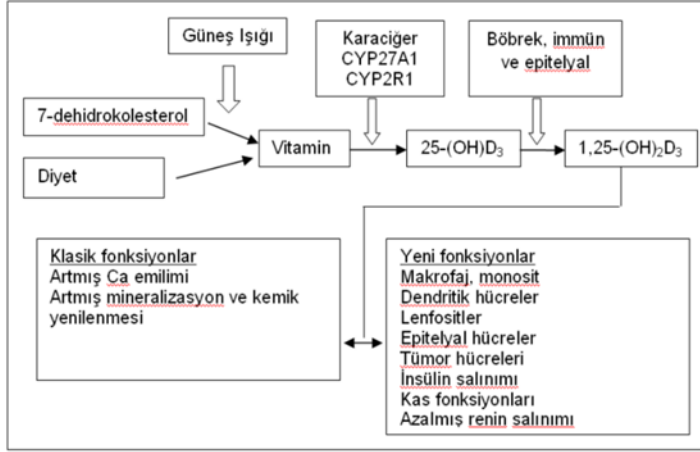
Şekil 3. Canlılar aleminde vitamin D'nin fonksiyonları.

#### 2.1.4. Vitamin D'nin kemik üzerine etkileri

Kemik metabolizması üzerine D vitamininin üç temel etkisi vardır: Bağırsakta kalsiyum emilimi üzerine artırıcı etki yapan D vitamini bağırsak epitel hücrelerinde VDR'ye bağlanarak kalsiyum bağlayıcı proteinin sentezini artırır ve kalsiyumun aktif transportunu uyarır. Bunun yanında kalsiyum bağırsaklarda aktif transport yanında difüzyon yoluyla da emilir. Aktif transportta belirli bir eşik değeri var iken difüzyonla emilim şeklinde eşik değeri bulunmaz. Difüzyon organizmanın diyetiyle aldığı kalsiyum miktarına bağlıdır. Diyetdeki kalsiyumun % 30-40'ı D vitamini varlığında emilirken vitamin yetersizliğinde kalsiyumun ancak % 10-15'i emilir. Kemik dokusu üzerine etkisiyle kalsiyum mobilizasyonu artırır. Bunun için parathormon ile birlikte çalışır. Aktif D vitamini osteoblastlardaki mevcut VDR'ye bağlanır, osteoblastlarda bulunan NF- $\kappa$ B (RANKL) protein sentezi artışını sağlar. Daha sonra osteoblastlar üzerindeki (RANKL) reseptör aktivatörü preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanır. Preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesi gerçekleşir. Bu hücreler de çeşitli hidrolitik enzimler salgılar, böylece kemik matriksinden kalsiyum ve diğer bazı minerallerin dolaşıma salınması sağlanır (Bringhurst ve ark., 2003; Dursun, 2007).

Kalsiyumun böbreklerden emilimini yine D vitamini artırır. Süzülen kalsiyumun % 1'i distal tübül hücrelerinden geri emilir. Yine burada da D vitamini PTH ile birlikte etki ederek distal tübül hücrelerinde etkilerini gösterir. Kalsiyum düşük olunca öncelikle D vitamini bağırsaklardan Ca ve P emilimini artırır. Bu etki yetersiz olunca PTH, akabinde kemik kalsiyumunu harekete geçirerek D vitamini sentezini artırır. Böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezini arttıran önemli faktörlerin arasında PTH ve hipofosfatemi sayılabilir. Kalsiyum emilimini PTH vasıtasıyla renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde artırılırken fosforun ekspresyonu da artar. Ancak böbreklerde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezi PTH'dan bağımsız olarak hipofosfatemi aracılığı ile de artırılabilir (Bringhurst ve ark., 2003; Dursun, 2007).





**Şekil 4.** Vitamin D muhtemel fonksiyonları (Herr ve ark., 2011).

Vitamin D'nin kemik dışında, immünolojik, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, kanser, tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, KOAH ve astım üzerinde etkileride mevcuttur (Bringhurst ve ark., 2003; Dursun, 2007).

Birçok doku ve hücreler 1,25(OH)2D bulundurduğundan vitamin D'nin bilinenden daha fazla biyolojik fonksiyonları olduğu anlaşılmış ve araştırılmaya başlanmıştır. Vitamin D metabolizmasının olduğu organlar arasından bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu başta sayılırken hemen hemen her hücrede (beyin, kalp, mide, pankreas, deri, meme, gonadlar, T ve B lenfositleri, monositler vs.) VDR vardır. Bu VDR'ler D vitamininin kalsiyum metabolizması ve iskelet dışı etkilerinin gerçekleşmesine aracılık eder. Bunu takiben 25(OH)D'nin böbrek harici dokularda 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 1,25(OH)2D'ye dönüşebildiği bildirilmiştir. Böylece bu bilgilerin ışığı altında D vitamininin parakrin ve otokrin regülatör özellikleri olduğunu söylenebilir (Dursun, 2007). Ayrıca doğrudan veya dolaylı olarak 1,25(OH)2D, hücre proliferasyonunun, farklılaşmasını ve apoptozisinin düzenlenmesinde rol oynayan genleri kontrol eder. Ayrıca adaptif immün sistemin güçlü bir immünoregülatördür. Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın stimülasyonunda da görev yapar. Vitamin D'nin kanser, kalp damar hastalıklar, sedef, multipl skleroz, tip I diyabet ve metabolik sendrom oluşumu üzerine önemli etkileri vardır. Bazı otoimmün hastalıkların oluşması ile alakalı olabileceği ileri sürülmüştür. İmmünolojik fonksiyon bozukluğunun öne

çıkıldığı bu hastalıklar arasında romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozis, osteoarthritis ve periodontal hastalıklar sayılabilir (Zittermann, 2003; Holick, 2004; Dursun, 2007).

## **2.2. Kalsiyum**

### **2.2.1. Kalsiyum hakkında genel bilgiler**

Kalsiyum atom ağırlığı 40 olan iki değerlikli bir katyondur. İnsan vücudunun temel bileşiminde oksijen, karbon, hidrojen ve azottan sonra beşinci sırada bulunur ve ağırlıkça vücudun yüzde 1.9'unu oluşturur. Karkas analizi, erken fetal yağsız ağırlığın yüzde 0,1-0,2'sini oluşturduğunu ve yetişkin yağsız ağırlığın yüzde 2'sine yükseldiğini göstermektedir. Mutlak anlamda bu, doğumda yaklaşık 24 g (600 mmol) ile 1300 g (32,5 mol) arasında bir yükselişi temsil eder ve 20 yıllık büyüme döneminde ortalama günlük pozitif kalsiyum dengesi 180 mg (4.5 mmol) gereklidir. Vücut kalsiyumunun yüzde doksanı iskelette bulunur. Geriye kalan yüzde 1, dişler ve yumuşak dokular arasında eşit olarak dağıtılır, sadece hücre dışı sıvıdaki (ECF) oranı yüzde 0.1'dir. İskelette kuru ağırlığın yüzde 25'ini, kül ağırlığının ise yüzde 40 'ını oluşturur. ECF, yaklaşık 4.8 mg/100 ml (1.20 mmol/l) değerinde iyonize kalsiyumu, paratiroid - vitamin D sistemi ile komplekslenmiş kalsiyumun yaklaşık 1.6 mg/100 ml (0.4 mmol/l) oranını muhafaza etmektedir. Plazmada proteine bağlı 3.2 mg/100 ml (0.8 mmol/l) ek bir kalsiyum fraksiyonu vardır. Hücresel bölmede toplam kalsiyum konsantrasyonu ECF'deki konsantrasyonu ile kıyaslanabilir, ancak serbest kalsiyum konsantrasyonu birkaç derece daha düşüktür (Fomon ve Nelson, 1993).

Bir besin olarak kalsiyum, çoğunlukla kemiğin oluşumu ve metabolizması ile ilişkilidir. Toplam vücut kalsiyumunun % 99 'undan fazlası kemiklerde ve dişlerde sert dokulara sağlamlık kazandıran kalsiyum hidroksiapatit ( $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ ) şeklinde bulunur. Dolaşım sistemi, hücre dışı sıvı, kas ve diğer dokulardaki kalsiyum, vasküler kontraksiyon ve vazodilatörasyon, kas fonksiyonu, sinir iletimi, hücre içi sinyalizasyon ve hormonal sekresyonun aracılık edilmesi için kritik önem taşır. Kemik dokusu, bu kritik metabolik ihtiyaçlar için kemik remodeling süreci boyunca bir rezervuar ve kalsiyum kaynağı olarak görev yapar (Heaney ve ark., 1975).

Kalsiyum metabolizmasının büyük bir kısmı, bir dizi homeostatik geri bildirim döngüsü ile karakterize edilen paratiroid hormonu (PTH) -vitamin D endokrin sistemi tarafından düzenlenir. Mineral maddenin kemikten hızlı bir şekilde salınması, serumda yeterli düzeyde iyonize kalsiyum seviyesini korumak için gereklidir. D vitamini eksikliği durumlarında aktif kalsiyum emiliminin azalması sonucu kemik metabolizması önemli ölçüde etkilenir. Paratiroid bezindeki kalsiyum algılama reseptörü, dolaşımdaki iyonik kalsiyumdaki değişiklikleri de algıladığı için PTH salınımının artmasına neden olur. Artmış PTH seviyeleri, böbrekte enzim aktivitesini ( $1\alpha$ -hidroksilaz) indükler ve bu da vitamin D'yi aktif hormonal form olan kalsitriole dönüştürür. Buna karşılık, kalsitriol bağırsaktan kuvvetli kalsiyum emilimini uyarır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, kalsiyumun ve D vitamininin dinamikleri arasındaki etkileşim, genellikle verilerin kalsiyum gereksinimlerine, eksiklik durumlarına ve fazla miktarda alınmasına göre yorumlanmasını zorlaştırmaktadır (Poliquin ve ark., 2009).

### **2.2.2. Kalsiyumun biyolojik rolü**

Kalsiyum tuzları iskelete sağlamlık kazandırır ve kalsiyum iyonları birçok metabolik süreçte rol oynamaktadır. İlkel dış iskelet ve kabuklarda katılık genellikle kalsiyum karbonat tarafından sağlanır. Ancak omurgalı iskeletinde, hidroksiapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ ) oluşturabilen bir kalsiyum fosfat formuyla sağlanır ve kollajen fibriller içine gömülür. Kemik minerali, ECF'de dolaşan kalsiyum için nihai rezervuar olarak kullanılır. Kalsiyum emilim yoluyla bağırsaktan ve resorpsiyonla kemikten ECF'ye girer. Kalsiyum, gastrointestinal sistem, böbrekler ve deri yoluyla ECF'den ayrılır ve kemik oluşumu yoluyla kemiğe girer. Buna ek olarak, kalsiyum akıları tüm hücre membranlarında görülür. Pek çok nöromusküler ve diğer hücre fonksiyonları, ECF'deki iyonize kalsiyum miktarının muhafaza edilmesine bağlıdır. Kalsiyum akıları, fosfoinositid ve siklik adenosin monofosfat sistemleri gibi çeşitli hücre içi sinyal yolları aracılığıyla hedef organlar üzerindeki hormonal etkilerin önemli araçlarıdır. Sitoplazmik kalsiyum düzeyi, kalsiyumun hücre içi depolama bölgeleri içerisinde konsantre edildiği veya difüzyon yoluyla akan kalsiyumdan hücrelerden çıkan bir dizi kalsiyum pompası tarafından tutulur. Kalsiyum metabolizmasının fizyolojisi öncelikle ECF'deki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun korunmasına yöneliktir. Paratiroid

bezlerinde kalsiyum reseptörleri vasıtasıyla parathorm hormonunun salgılanmasını kontrol eden geri besleme döngüsü tarafından korunur. Bu hormon, 1,25-dihidroksikolekalsiferol 'nin böbrek üretimini uyararak bağırsak kalsiyum emilimi artırır ve gerektiğinde kemik tarafından rezorbe eder. Bununla birlikte, sistemin bütünlüğü, vitamin D durumuna eleştirel olarak ta bağlıdır; D vitamini eksikliği varsa, kalsemik eyleminin kaybı, iyonize kalsiyumda ve sekonder hiperparatiroidizmde ve hipofosfatemide azalmaya neden olur. Bu nedenle deneysel D vitamini eksikliği raşitizm ve osteomalaziye neden olurken, kalsiyum eksikliği osteoporozu artırır (Fomon ve Nelson, 1993).

### **2.2.3. Kalsiyum kaynakları**

Dışardan alınan kalsiyum, besin kaynakları ve besin takviyeleri kaynaklıdır, diyet kalsiyumu, hem gıda kaynaklarından hem de çeşitli formalar veya kombinasyonlar halinde toplam kalsiyum alınmasını tanımlar. ABD' de nüfusun yarısından fazlası, Kanadalı'ların ise % 24 ila 60'ı diyet takviyelerinin bazı türlerini kullanırken, diyet takviyeleri kullanımında diyetdeki kalsiyum kaynakları göz önüne alınarak , toplam kalsiyum düzeyinin tahmini dikkate alınmalıdır. Şu anki tahminler 2003-2006 arasında yaşam süresine bağlı olarak > 1 yaş üzerindeki kişiler için tüm kaynaklardan ortalama kalsiyum alımının 918 ila 1.296 mg / gün arasında değişmekte olduğunu göstermektedir. Coğrafi bölgeye bağlı olarak, su ile alımın kalsiyuma az miktarda katkıda bulunur (Bailey ve ark., 2010).

Kalsiyum klasik olarak süt ürünleriyle ilişkilidir; süt, yoğurt ve peynir, zengin kalsiyum kaynaklarıdır ve Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki genel diyetdeki gıdalardaki kalsiyumun önemli bir kısmını oluştururlar. Birleşik Devletler'de tahmini kalsiyumun yüzde 72 'si süt, peynir ve yoğurttan ve süt ürünlerinden sağlanır (ör. Pizza, lazanya, süt tatlıları). Geri kalan kalsiyum, sebze kaynaklı olarak (% 7); tahıllar (% 5); baklagiller (% 4); meyve (% 3); et, kümes hayvanları ve balıklar (% 3); yumurta (% 2); ve çeşitli gıdalar (% 3) dan sağlanır. ABD'de portakal suyu, diğer içecekler ve hazır gıdalar gibi doğal olarak kalsiyuma katkıda bulunmayan birtakım gıdalara kalsiyum ilave edilmesi yaygınlaşmaktadır (Calvo ve ark., 2004; Rafferty ve ark, 2007; Poliquin ve ark., 2009).

#### 2.2.4. Kalsiyum metabolizması

Kalsiyum, bağırsak mukozasında aktif nakil (transsellüler) ve pasif difüzyon (parasellular) yolla emilir. Aktif kalsiyum taşınması, kalsitriol ve bağırsak vitamin D reseptörünün (VDR) etkisine bağlıdır. Bu transsellüler mekanizma kalsitriol ile aktive edilir. Düşük ve orta alımda seviyelerinde kalsiyumun emiliminin çoğunu yapar. Transsellüler nakil, öncelikle VDR'nin en yüksek konsantrasyonda ifade edildiği duodenumda gerçekleşir ve transient reseptör potansiyel katyon kanalı, vanilloid ailesinin üyesi 6 veya TRPV6 olarak adlandırılan kalsiyum transport proteini de dâhil olmak üzere duyarlı genlerin yukarı regülasyonuna bağlıdır. VDR ve TRPV6'nın yukarı-regüle edilmesi özellikleri, kalsiyum emiliminin yüksek bir verimliliğe ihtiyaç duyduğu eyaletlerde daha belirgindir (Li ve ark., 1993; Xue ve Fleet, 2009).

Pasif difüzyon veya parasellüler alım, mukozal hücreler arasındaki kalsiyumun hareketini içerir ve luminal serozal elektrokimyasal gradyanlara bağlıdır. Pasif difüzyon daha yüksek kalsiyum alımları sırasında (yani, lüminal konsantrasyonlar yüksek olduğunda) daha kolay gerçekleşir ve bağırsak boyunca ortaya çıkabilir (İreland ve Fordtran, 1973). Bununla birlikte, her bağırsak bölümünün geçirgenliği, pasif difüzyon oranlarını belirler. Kalsiyumun en yüksek difüzyonu duodenum, jejunum ve ileumda görülür (Weaver ve Heaney, 2006).

USDA tarafından üstlenilen kontrollü metabolik çalışmaların yeni bir dizisinde, erkeklerde ve hamile olmayan kadınlarda geniş bir yaş aralığındaki ortalama kalsiyum emiliminin (aynı zamanda "fraksiyonel kalsiyum emilim" olarak da bilinen belirli bir miktarda kalsiyumun absorbe edilen yüzdesidir) kalsiyum alımının yaklaşık yüzde 25'i olduğu gösterilmiştir (Hunt and Johnson, 2007). Toplam kalsiyumun, idrar, ter, cilt, saç vb. yoluyla oluşan küçük kayıplarla yüzde 22' si ve dışkı ile kaybı yüzde 75'dir. Genel olarak, ortalama kalsiyum emilimi ve kalsiyum atılımı doğrudan ilişkilidir (Heaney ve ark., 1975; Gallagher, 1980; Hunt and Johnson, 2007). Bununla birlikte, fraksiyonel kalsiyum emilimi, alım çok düşük olduğunda kalsiyum alımıyla ters orantılıdır (Spencer H ve ark., 1969; Ireland ve Fordtran, 1973). Sağlıklı kadınlarda kalsiyum alımı 2000'den 300 mg'a düştüğü zaman, kalsiyum emilimi de yüzde 27'den yüzde 37'ye artar. Bu tür adaptasyon 1-2 hafta içerisinde gerçekleşir ve serum kalsiyum

konsantrasyonunda azalma ve serum PTH ve kalsitriol konsantrasyonlarında artış olur (Dawson-Hughes ve ark., 1993).

Alınan kalsiyumun fraksiyonel alımı düştükçe adaptif süre olarak yükselir. Bununla birlikte, bu artış, düşük kalsiyum alımı sonucunda ortaya çıkan emilen kalsiyum kaybını telafi etmek için yeterli değildir. Fraksiyonel kalsiyum emilimi kritik ömür periyotlarında değişir, bebeklik çağında, yaklaşık % 60'lık bir oranda yüksektir (Fomon ve Nelson, 1993). Yenidoğanlarda kalsiyum emilimi, çoğunlukla pasiftir ve anne sütündeki laktoz içeriği ile kolaylaştırılmıştır (Kocian ve ark., 1973). Yenidoğan yaşlandıkça, pasif absorpsiyon azalır ve kalsitriol ile uyarılan aktif bağırsak kalsiyum emilimi daha da önem kazanır (Halloran ve DeLuca, 1980; Ghishan ve ark., 1984).

Yaşamın ilk 2 ayında emzirilen bebeklere ilişkin kısa bir ön raporda (Hicks ve ark., 2010) yaklaşık  $33.7 \pm 2.0$  mg / 100 kcal'lik kalsiyum emilimini bildirmiştir. Kararlı izotopları kullanarak yapılan bir çalışmada (Abrams ve ark., 1997) çalışma anında 5-7 aylık olan anne sütü ile beslenen 14 bebekte kalsiyum emilimi ölçülmüştür. Ortalama absorpsiyon, kalsiyum alımının yaklaşık yüzde 80'i olup anne sütü kaynaklı alımın %  $61 \pm 23$ ' üdür (Anonymous, 1997). Katı gıdalardaki kalsiyum alımıyla insan sütünden alınan fraksiyonel kalsiyum emilimi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu bulgu, katı gıdalardaki kalsiyumun insan sütünün kalsiyumun biyoyararlanımını olumsuz etkilemediğini göstermektedir (Anonymous, 1997). Ölçülen üriner kalsiyumu ve endojen atılımı tahminlerini kullanarak, bu yenidoğanlar için kalsiyumun net retansiyonu  $68 \pm 38$  mg/gün olarak hesaplanmıştır (Abrams, 2010). Bebeklik döneminde, yaşamın ilk aylarında sadece emzirilen bebeklerde 200 mg/gün kadar düşük bir miktardan, bazı katıları alan daha eski formülle beslenen bebeklerde 900 mg/güne kadar değişen kalsiyum alımına dayandığını, kalsiyum emiliminin öncelikle alım seviyesine bağlı olduğunu, emilim oranının daha düşük alanlarda % 60'ın üstünde, daha yüksek alanlarda % 30'a kadar değişebileceğini bildirmiştir. Bebeğin çocukluğa geçmesiyle, fraksiyonel kalsiyum emilimi düşer, yalnızca ergenlik döneminde yeniden yükselir ve iskeletin modellenmesi maksimum seviyeye yükselir (Abrams ve Stuff, 1994). Beyaz kızlarda ortalama 931 mg/gün kalsiyum alımını ;ergenlik öncesinde ortalama %28, erken ergenlik döneminde %34 (büyüme artışının yaşı) ve erken

ergenlikte %25.2 fraksiyonel absorpsiyon olarak bulunmuştur. Fraksiyonel absorpsiyon, genç erişkinlerde yaklaşık %25 te kalır. 20-75 yaş arasındaki 155 sağlıklı erkek ve kadında, ortalama kalsiyum emilimi toplam alımın  $24.9 \pm 12.4$ 'ü idi (Hunt ve Johnson, 2007). Hamilelik sırasında kalsiyum emiliminin iki katına çıkmaktadır (Kovacs ve Kronenberg, 1997; Kovacs, 2001). Metabolik durum aynı zamanda şiddetli obezitenin daha yüksek kalsiyum emilimi ile ilişkili olarak, diyetle fraksiyonel kalsiyum emilimini % 5 oranında azaltıp kalsiyum emilimini etkiler (Riedt ve ark., 2006).

### **2.2.5. Kalsiyum seviyesinin homeostatik düzenlenmesi**

Dolaşımdaki iyonize kalsiyum seviyesinin dar fizyolojik aralıkta tutulması, vücudun normal bir şekilde işlev görmesi için kritiktir. Serum kalsiyum düzeylerinin kontrolü, hormonları salgılayan ve kontrol eden faktörleri ve geribildirim mekanizmaları ile karakterize edilen bir endokrin sistemi vasıtasıyla muhafaza edilir. D vitamini metabolitleri, başta kalsitriol ve PTH için önemli bir rol oynar. Vücuttaki kalsiyum dengesi, kalsitriolün hormonal etkileriyle yakından ilişkilidir (Riedt ve ark., 2006).

D vitamininin metabolik sistemi, memelilerdeki kalsiyum homeostatik mekanizmasının temelini oluşturur. Serumdaki toplam kalsiyum konsantrasyonu, 8.5-10.5 mg/dL (2.12 ve 2.62 mmol/L) arasında olacak şekilde sıkıca düzenlenir. Bu seviye biraz sapsa, parathyroid bezinin kalsiyum algılama reseptörü, bir kalsiyum sensörü olarak işlev gören PTH salınımını sinyaller. PTH böbrekleri, hücre dışı kalsiyum düzeylerini artırıp kemik rezorpsiyonunu harekete geçirmenin yanı sıra D vitamininin hormonal formunu ,kalsitriol, üretmeye teşvik eder. Kalsitriol, serum kalsiyum düzeylerini yükseltmek için bağırsak, kemik ve böbrekte hormon olarak davranır; aynı zamanda bağırsağı ve bir dereceye kadar böbrekleri serum fosfor seviyelerini yükseltmek için de etkiler. Serum kalsiyum seviyesi yükseldikçe geri besleme mekanizması, kalsiyum algılama reseptörünün kapanmasına ve PTH salınımının düşmesine neden olur. Serum kalsiyum seviyelerinde aşırı bir yükselme varsa, tiroid bezinin "C" hücreleri (parafoliküler) hücreleri, kemik kalsiyum emilimini bloke edebilen kalsitonini salgılar ve serum kalsiyum düzeylerini normal aralıkta tutmaya yardımcı olur. Kalsitriol, reseptörü vasıtasıyla, yaygın olarak PTH bastırma adı verilen

şekille PTH üretim ve salınım baskılamasına geri bildirim sağlar. Kalsitrolün doğrudan serum fosfor seviyesi tarafından kontrol edilmesi; yüksek bir serum fosfor düzeyinin kalsitriol oluşumunu baskılaması düşük düzeyin uyarması demektir (Riedt ve ark., 2006; Hunt ve Jonhson, 2007).

### **2.2.6. Kalsiyumun atılması**

Kalsiyum vücudun başlıca idrar ve dışkı ile atılır ancak vücutta ter ve diğer sıvılar ile atılım söz konusudur. İdrardaki kalsiyum atılımı, böbrekler tarafından filtrelenen kalsiyum yükü ile renal tübüllerden reabsorbsiyon verimliliği arasındaki dengenin bir fonksiyonudur. Filtrelenmiş kalsiyumun (yani, glomerüler süzüntü) yaklaşık % 98'i, nötral kalsiyum dengesinin korunmasına katkıda bulunan böbrekte dört bölgede meydana gelen pasif veya aktif süreçler tarafından emilir. Filtrelenmiş kalsiyumun % 70'i proksimal tübülden pasif olarak emilir. Aktif kalsiyum taşınması, hücre dışı sıvıdaki yüksek kalsiyum seviyelerine yanıt olarak kalsiyum algılama reseptörünün çalışmasıyla bloke edildiği Henle'nin yükselen kulpunda bulunan kalsiyum algılama reseptörü tarafından düzenlenir. Aksine, filtrelenmiş kalsiyum yükü düşük olduğunda, kalsiyum algılama reseptörü aktive edilir ve filtrelenmiş kalsiyumun daha büyük bir kısmı yeniden emilir. Distal tübülde geçici reseptör potansiyel katyon kanalı olarak bilinen iyon kanalları, vanilloid ailenin üyesi 5 veya TRPV5 aktif kalsiyum taşınmasını kontrol eder ve bu işlem kalsitriol ve estradiol ile düzenlenir (Hoenderop ve ark., 2000). Son olarak, toplama kanalı, pasif kalsiyum taşınmasına da katılabilir, ancak kanaldaki toplam kalsiyumun yeniden emiliminin göreceli yüzdesi düşüktür. Genel olarak, sağlıklı bir yetişkin erkek ya da kadın için böbrekten atılım ile tipik bir günlük kalsiyum kaybı 5 mmol / gün'dür (Weaver ve Heaney, 2006).

PTH üriner kalsiyum atılımının önemli bir belirleyicisi olabilir; düşük kalsiyum alımı sırasında, PTH düzeylerinde sekonder artışlar üriner kalsiyum atılımının azalmasına neden olur. Yaşlanma nedeniyle bozulmuş böbrek fonksiyonu, parazitik olarak filtrelemenin bozulmasına bağlı olarak kalsiyum kaybını azaltır, ancak azaltılmış fosfat klirensi nedeniyle PTH düzeylerinde ikincil bir artış vardır. Bununla birlikte, renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi böbrek fonksiyonlarında bozulma ile azalmaktadır, bu nedenle net sonuç böbrekten kalsiyum kaybı olmakla birlikte bağırsaktan aktif kalsiyum



taşınımını azaltmıştır. Fazla miktarda kalsiyum alımı neredeyse gıdalardan hiç kalsiyum alınmamasından kaynaklanmamasına rağmen, kalsiyum takviyeleri (doğal olarak kalsiyum kaynağı olmayan çeşitli gıdaların gönüllü takviyesi dâhil) kullanımı artmıştır (Ricci ve ark., 1998; Riedt ve ark., 2005). Fazla miktarda kalsiyum alımı, kalsiyum takviyelerinin yüksek alımının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Aşırı kalsiyum alımı olumsuz etkilere neden olabilir. Kalsiyum, vücuttaki hemen hemen her hücrenin metabolizması üzerinde büyük bir rol oynar ve çok sayıda diğer besleyici ile etkileşime girer ve sonuç olarak kalsiyum metabolizmasının bozulmaları çeşitli yan etkilere neden olabilir (Anonymous, 1997).

### **2.2.7. Kalsiyumun fizyolojik eylemleri**

Kalsiyum iskeletin ayrılmaz bir bileşenidir ve iskelet, vücudun her yerinde önemli diğer kalsiyum bağımlı işlevleri için bir kalsiyum deposu sağlar. İskelet, en az üç ana işlev görebilir. İlk olarak, mineral hidroksiapatitin bir parçası olan kalsiyum, iskeletin organik matrisine yerleştirilir ve yapısı için kritiktir. Doku sertliği, mukavemeti ve elastikiyet için gereklidir. Bu fonksiyon normal hareket ve egzersiz yapmaya izin verir. İkinci olarak, iskelet mineraller ve alkali kaynağı olarak işlev görür ve bu nedenle genel mineral homeostazı için kritik önem taşır. İskelet, toplam vücut kalsiyumunun % 98'ini içeren kalsiyumun temel deposudur. Sürekli olarak kalsiyumun dolaşımdaki seviyelerini korumak için kemik oluşumu ve rezorpsiyon süreçleri tekrar tekrar çalışabilir. Yaşam döngüsü boyunca iskelet kalsiyum metabolizması için aynı nitel süreçler uygulanırken, yaş ve hormonal duruma göre niceliksel farklılıklar vardır.. Aşırı kalsiyum emilimi, iskelet dokularının bütünlüğünü ve gücünü tehlikeye atabilir. Üçüncüsü, kemik iliği, hematopoyetik hücrelerin gelişimi için ve bağışıklık sisteminin önemli bir bölümü olarak önemli bir yer işlevi görür. Kemik yeniden modellenmesine katılan bazı hücre türleri kemik iliği bölmesinden kaynaklanır. Stromal veya bağ dokusu hücreleri kemik iliğinde bulunur. Bunlar bir zamanlar atıl olduğu düşünülüyordu, fakat şimdi spesifik farklılaşma faktörlerinin etkisi altında yağ veya kemik hücreleri haline gelebilen çok güçlü kök hücreleri olarak düşünülüyor (Muruganandan ve ark., 2009).

Kalsiyumun temel fizyolojik fonksiyonu, iskeleti korumadaki rolü dışında vücuttaki hücrelerdeki ve dokulardaki önemli bir hücre içi habercisi gibidir. Kalsiyum

bu havuzu kantitatif küçük olsa da dolaşım sistemi, hücre-dışı sıvı, kas ve diğer dokular içinde iyonize kalsiyum, damar kasılması ve vazodilatasyon, kas fonksiyonu sinir iletimi ve hormon salgılanmasını aracılık etmek için önemlidir. İyonize kalsiyum, proteinlere tersine bağlanabilme ve sitrat ve bikarbonat gibi anyonlarla kompleks yapma kabiliyeti nedeniyle, biyolojide en yaygın sinyal iletim elementidir (Weaver ve Heaney, 2006).

### **2.2.8. Raşitizm ve osteomalazi**

Bebeklerde ve çocuklarda büyüme en iyi olmayan kemik mineralizasyonu ile başlayan ikincil hiperparatiroidizm, hipokalsemi ve hipofosfatemide gibi iskelet yapısında geri döndürülemez değişikliklere neden olan fizyolojik bozulmalarla ilişkili olarak ilerleyen bir hastalıktır. Hastalık, büyüme kıkırdağının olgunlaşmadığı ve normal olarak mineralleşmediği kemik büyüme aparatının bir bozukluğudur. Kemik de mineralleşme düşüktüğü olduğundan yumuşak ve sünektir. Bu uzuvların bükülmesine, genişlemesine ve uzun kemiklerin uçlarının sıkışmasına yol açar . Osteomalazinin benzer durumu (kemiğin kusurlu mineralizasyonu ve kemiğin yumuşaması) aynı zamanda oluşur ve yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da görülür. Bu koşullar yaygın olarak yetersiz D vitamini bulunması ile ilişkili olmasına rağmen, her biri kalsiyum veya fosfor eksikliğinden de kaynaklanabilir. Diyetle kalsiyum eksikliğine bağlı raşitizmler ve osteomalazi, artan kalsitriol seviyeleri ile düzeltilemez. Raşitizm, uzun süren kalsiyum eksikliği (ve fosfat) sırasında, vücut osteoklastik emilimine neden olarak hipokalsemiyi önlemek için PTH'yi artırır. Bu da, kemiğin aşamalı olarak zayıflamasına ve hızlı osteoblastik aktiviteye neden olur. Osteoblastlar, kalsifiye olamayan organik kemik matriksi büyük miktarlarda osteoid üretir (Guyton ve Hall, 2001). Sonuç olarak, yeni oluşan, kalsifik olmayan osteoit yavaş yavaş yeniden emilen diğer kemiğin yerini alır. Raşitizmin sonraki aşamalarında serum kalsiyum seviyesi hızla düşer ve tetani (nöromusküler spazm) gelişir. Bebekler ve küçük çocuklarda, uzun süredir devam eden bir kalsiyum alımı eksikliği, suboptimal D vitamini maruziyeti ile bağlantılı olarak raşitizm gelişebilir. Gerçekten de, aşırı düşük D vitamini seviyesine, kalsitriolün (D vitamini bağımlı raşitizm (VDDR) tip I) genetik yokluğu veya vitamin D reseptörünün (VDDR tip II) genetik yokluğu olan deney hayvanları ve insanlarda, kalsiyum

takviyesindeki artış veya kalsiyum infüzyonu raşitizmi önler ve tedavi eder. Bu gözlemler, raşitizmin başlıca nedeni osteoblast fonksiyonunda bir kusur değil, kalsiyumun kemik yüzeyine yetersiz verilmesidir. Başka bir deyişle, iskelet homeostazını düzenleyen D vitamini ve kalsitriolün başlıca rolü dolaylı olarak bağırsakta kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak gerçekleştirilir (Guyton ve Hall, 2001).

Raşitizm klinik belirtileri ekstremitelerin bükülmesini- eğilmesini içerir. 27-30 nmol/L'den düşük bir serum 25-hidroksivitamin D (25OHD) düzeyi hastalığın tanısı için yeterli değildir, ancak raşitizm gelişmesi için artmış bir risktir. Osteomalazide, yetişkinlerde görüldüğü gibi, yeni oluşturulan kemik matrisi yeterince mineralize olmaz. Düşük kalsiyum alımı ile ilişkilidir (Specker ve ark., 1992).

### **2.2.9. Osteoporoz ve kırıklar**

Osteoporoz, yaşlanmayla ilişkili olan ve kemik kütlesinin azalması ve kemik kalitesinin düşmesinden dolayı bozulmuş kemik gücü ile karakterize bir iskelet bozukluğudur. Düşük kemik mineral yoğunluğuyla ölçülen kemik kütlesi azaltılır , kemik kırılabilirliğini artırır ve bunun sonucu olarak özellikle vertebra, kalça ve önkolda kırık riskine yatkınlığa neden olur. Genel olarak, osteoporoz ile ilişkili morbidite ve mortalite ve sağlık bakım masrafları önemli bir halk sağlığı problemidir. Osteoporoz çoğunlukla kadınlarla ilişkili olmasına rağmen erkeklerde de görülür (Anonymous, 2001).

Menopoz, postmenopozal kadınlarda karakteristik olarak görülen yüksek kemik remodelingi ile osteoporoz başlatabilir. Remodeling etkinliği, zayıflamış kemiğin onarımı için tasarlanmış olmasına rağmen, aslında remodeling aşırı olduğunda geçici olarak daha zayıf yapar. İskelet kırılabilirliğinin artmasına neden olabilir (Heaney, 2003). Kalsiyum alımının bu kemik kaybını ne derecede azaltabileceği belli olmamasına rağmen, yetersiz kalsiyum alımı durumun daha da kötüleşmesine neden olabilir. Erkekler menopoza bağlı olmamakla birlikte yaşla ilişkili kemik kaybı yaşarlar. Bu da, osteoporoz ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, kırık riski 5-10 yıl sonrasında kadınlarda olduğundan daha fazla artmaktadır (Tuck SP ve Datta, 2007).

## 2.3. Potasyum

### 2.3.1. Potasyum hakkında genel bilgiler

Potasyum, insan vücudundaki en bol katyonu, hücre içi enzim fonksiyonu ve nöromüsküler doku uyarılmasında görevlidir. Serum potasyum düzeyi normalde çok dar aralıkta bulunur ki bu 3.5 ila 5.5 mEq / L'dir. Hücre içi ekstraselüler potasyum oranı (Ki /Ke) büyük oranda nöromüsküler dokunun uyarılmasını belirler. Potasyumun sadece küçük bir kısmı ekstraselüler olduğundan, nöromüsküler doku eksitabilitesi, küçük hücre dışı potasyum değişiklikleriyle sağlanır. Vücut potasyum homeostazını korumak için düzenleyici mekanizmalar geliştirmek gereklidir. Diyetle potasyum alımı sporadik olduğu için hızlı olamaz ,böbrekten atılırsa, kısa vadeli potasyum homeostazi transselüler potasyum kaymaları yoluyla oluşur. Sonuçta, uzun süreli potasyum dengesi, alınan potasyumun böbrek atılımına bağlıdır (Anonymous, 1997).

Potasyum yüksek hayvanlar hücrelerine muhtemelen pasif difüzyonla girer ve sodyumun tek yönlü bir pompalama mekanizması tarafından aktif olarak dışlanması, gerçek bir Donnan dengesini kurma görünümündedir Sodyum, hücrenin duvarına gömülü içi boş bir enzim aracılığıyla metabolik enerji kullanarak hücre dışına sürekli pompalanarak dışlanır. Pompalama mekanizmasının, benzer inhibitörler nedeniyle adenosin trifosfat (ATP) ile güçlendirildiği ve diğer parametrelerin benzer olduğu gösterilmiştir. Laktik asit metabolizması, insülin tarafından düzenlendiği gibi, enerji sisteminin bir parçası gibi gözükmemektedir ve magnezyum da buraya katılır. Birden fazla pompa mekanizması vardır, hücre içindeki sodyum konsantrasyonunun bunlardan birini düzenlediği önerilmiştir Sodyum pompaları vücudun dinlenme enerjisinin % 10'unu kullanır (Robinson, 1968; Schoner, 1971).

Bununla birlikte, potasyumun, sodyumdan bağımsız olarak özel bir pompa ile aktif olarak nakledilmesi için çok az şansı vardır. Böyle değerli bir mekanizma, zaman eksikliği sırasında absorpsiyon mekanizmasında paha biçilemez değerde olur. Aktif olarak sodyumdan bağımsız olarak taşınmadığından, vücuttaki potasyum hareketinin fiilen, sodyuma karşı akım olarak pasif difüzyon yoluyla olması gerekir. Bu basit bir iyon değişimi değildir. Metabolik enerji ile güçlendirildiğinden, organa, hareket yönüne

ve çeşitli pompaların hangi hücre duvarlarına baktığına bağlı olarak teorik olarak önemli etkileşimi mümkün kılar (Anonymous, 1997).

Potasyum, hücre fonksiyonunun korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Neredeyse tüm hücreler,  $\text{Na}^+$  'yi hücre dışına pompalayan ve  $\text{K}^+$  'yı hücre içine pompalayan ve kısmen potansiyelin korunması için sorumlu olan hücre zarı boyunca ( $\text{K}^+$  in  $>$   $\text{K}^+$  çıkışı)  $\text{K}^+$  gradyanına yol açan bir  $\text{Na}^+$  - $\text{K}^+$  -ATPaz'a sahiptir. Bu potansiyel fark, özellikle sinir ve kas gibi eksitabl dokulardaki hücrelerin fonksiyonu için kritiktir. Vücut, serum  $\text{K}^+$  'nın savunması için çok sayıda mekanizma geliştirmiştir. Bu mekanizmalar,  $\text{K}^+$  'nın vücudun içinde doğru dağılımının yanı sıra toplam  $\text{K}^+$  miktarının düzenlenmesine de hizmet eder (Palmer, 2010).

### 2.3.2. Potasyum iyonunu iç dengesi

Böbrek, öncelikle  $\text{K}^+$  alımını  $\text{K}^+$  atılımı ile eşleştirerek toplam vücut  $\text{K}^+$  içeriğini muhafaza etmekle sorumludur. Böbrek  $\text{K}^+$  salgılanması ayarlamaları birkaç saat içinde gerçekleşir; Bu nedenle, ekstrasellüler  $\text{K}^+$  konsantrasyonundaki değişiklikler ilk önce  $\text{K}^+$  'nın iskelet kasına girip çıkmasıyla tamponlanır.  $\text{H}^+$  hücre dışı hücre içi boşluk arasındaki  $\text{K}^+$  dağılımının düzenlenmesi, dâhili  $\text{K}^+$  dengesi olarak adlandırılır. Normal koşullar altında bu hareketi düzenleyen en önemli faktörler insülin ve katekolaminlerdir (Palmer, 2010).

Katekolaminler,  $\alpha$  + adrenerjik reseptörleri bozan ve  $\beta$  + adrenerjik reseptörleri  $\text{K}^+$  'nın hücresel girişini teşvik ederek dahili  $\text{K}^+$  dağılımını düzenler.  $\beta$ 2-Alıcı tarafından uyarılan  $\text{K}^+$  alımının uyarılması,  $\text{Na}^+$  - $\text{K}^+$  -ATPaz pompasının aktivasyonu ile sağlanır. Bu etkiler, egzersiz sırasında  $\text{K}^+$  'nın hücresel salınımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Williams ve ark., 1985).

Normal koşullar altında egzersiz, hücre içi  $\text{K}^+$  'nın iskelet kasında interstisyel alana hareketiyle ilişkilidir. Transient  $\text{K}^+$  'da artış şiddetli egzersizde 10-12 mM kadar yüksek olabilir.  $\text{K}^+$  birikimi, yorgunluğun gelişimi için kasın eksitabilite ve kontraktıl kuvvetini sınırlayan bir faktördür (Clausen ve Nielsen, 2007; McKenna ve ark., 2008). Ek olarak, interstisyel  $\text{K}^+$  'lardaki artışlar hızlı vazodilatasyonda rol oynar ve kas egzersizi sırasında kan akımının artmasına izin verir. Egzersiz sırasında,

katekolaminlerin  $\beta_2$  stimülasyonu yoluyla salınması, aksi halde kasılma kasının normal  $K^+$  salınımının bir sonucu olarak ortaya çıkan hücre dışı  $K^+$  konsantrasyonundaki yükselişi sınırlar. Mekanizmanın çok faktörlü olması muhtemel olsa da, toplam vücuttaki  $K^+$  yokluğu,  $K^+$  birikimini interstisyel boşluğa yönlendirir ve iskelet kasma kan akışını sınırlayabilir ve hipokalemi ile rabdomiyoliz arasındaki ilişkiyi açıklar (Clifford, 2007).

Bir yemekten sonra, postprandial insülin salınımı, sadece serum glikoz konsantrasyonunu düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda, böbrek,  $K^+$  yükünü artırarak  $K^+$  homeostazını yeniden kurana kadar, diyetteki  $K^+$  hücrelerine geçirir. Bu etkilere, glukoz taşıyıcı protein GLUT4 'ün (Foley ve ark., 2011; Ho, 2011) sokulması yoluyla insüline duyarlı dokulardaki glukoz alımını uyaran hücre yüzeyi reseptörlerine insülin bağlanması yoluyla aracılık edilir.  $Na^+ -K^+ -ATPaz$ 'ın aktivitesindeki bir artış  $K^+$  alımına aracılık eder (Şekil 1). Metabolik sendrom veya CKD'li hastalarda, insülin aracılı glukoz alımı bozulurken hücresel  $K^+$  alımı normal kalır. İnsülin aracılı glukoz ve  $K^+$  alımının farklı düzenlenmesini gösterir (Alvestrand, 1984; Nguyen ve ark., 2011).

Plazma tonicity ve asit-baz rahatsızlıklarındaki değişiklikler dahili  $K^+$  dengesini de etkiler. Hiperglisemi, hücre içi hücreden ekstrasellüler bölme su hareketine yol açar. Bu su hareketi, çözücü sürüklenme süreci boyunca hücreden  $K^+$  akışını destekler. Buna ek olarak, hücrenin  $K^+$  çekmesi, hücre içi  $K^+$  konsantrasyonunun artmasına neden olur ve  $K^+$  akışı için daha elverişli bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Mineral asidoz, ancak organik asidoz,  $K^+$  'da hücre kaymasının bir nedeni olabilir. Asideminin hücrelerden  $K^+$  kaybına neden olan genel etkisi, direkt bir  $K^+ -H^+$  değişimi yüzünden değil, normalde iskelet kas içindeki hücre pH'sını düzenleyen taşıyıcılar üzerindeki asidoz etkilerinden kaynaklanan belirgin bir birleşimden kaynaklanmaktadır (Clifford, 2007).

Hücre içi  $K^+$ , vücuttan  $K^+$  kaybı olan patolojik koşullar altında oluşan hücre dışı  $K^+$  konsantrasyonlarındaki düşüşü sınırlamak için bir rezervuar görevi yapar. Bu etkinin etkinliği yaz aylarında eğitim gören askerlerde gösterildi. Bu denekler günlük ter  $K^+$  kaybı  $> 40$  mmol ve 11 günlük kümülatif toplam vücut  $K^+$  açığı yaklaşık 400

mmol'ye ulaşmasına rağmen normal bir serum K + konsantrasyonunu muhafaza edebilmiştir (Knochel, 1972).

K + kelepçe tekniği kullanan sıçanlarda yapılan çalışmalar, hücre dışı K + konsantrasyonunun düzenlenmesinde iskelet kasının rolü hakkında bilgi vermiştir. Bu teknikle, insülin sabit bir oranda ve K +, plazma K + konsantrasyonunda herhangi bir düşüşü önlemek için tasarlanmış bir oranda eşzamanlı olarak verilir. Uygulanan K + miktarı, iskelet kasının hücre içi boşluğuna giren K + miktarına eşit olduğu varsayılmıştır (McDonough ve Youn, 2005).

### **2.3.3. Potasyumun böbreklerdeki metabolizması**

Potasyum glomerül ile serbestçe filtrenir. Süzülen K + 'nin hacmi, Henle proksimal tübünde ve halkasında emilir ve böylece filtrelenmiş yükün % 10 'dan azı distal nefrona ulaşır. Proksimal tübülde, K + Emilimi esas olarak pasiftir ve Na + ve suya orantılıdır. Henle'nin kalın artan kolundaki K + reabsorpsiyon, transsellüler ve parasellüler yollar vasıtasıyla gerçekleşir. Transsellüler bileşen, apikal zar Na + -K + -2Cl-kotransporter üzerinde K + nakli ile aracılık edilir. K + sekresyonu erken distal kıvrık tüplerde başlar ve distal nefron boyunca korteks toplama kanalına doğru giderek artar. Çoğu Üriner K +, ilk toplama kanalı ve korteks toplama kanalı içindeki ana hücrelerin aracılık ettiği elektrojenik K + sekresyonuyla hesaplanabilir. Distal nefronun apikal yüzeyinde elektronötesi bir K + ve Cl-nakliye mekanizması da bulunmaktadır. K + tükenmesi koşullarında, toplama kanalında K + 'nın yeniden emilimi oluşur. Bu işleme,  $\alpha$ - hücreler üzerinde apikal olarak bulunan H + -K + -ATPaz'da upregülasyon aracılık eder (Velázquez ve ark., 1987).

Bu bakımdan, büyüyen bebekler ve çocuklar, büyüme ve artan hücre sayısı ile ilişkili olumlu bir K + dengesine sahiptirler. Gelişimin başlangıcında apikal olarak konumlandırılmış ROMK ve maxi-K + kanallarının her ikisinin de azlığı nedeniyle distal nefronun K + 'yı salgılaması için sınırlı bir kapasite vardır. Birkaç hafta sonra maxi-K + kanal ekspresyonu gelişir ve akış aracılı K + sekresyonunun oluşmasına izin verir (Gurkan ve ark., 2007). Na + -K + -ATPaz aktivitesi ve Na + reabsorpsiyonu ile belirlendiği üzere, K<sup>+</sup> sekresyonunu destekleyen elektrokimyasal gradyan sınırlayıcı

değildir, çünkü uzak K<sup>+</sup> salınımında sınırlama kanala spesifiktir. Buna ek olarak, artmış akış hızlarına, K<sup>+</sup> sekresyonunda uyarıcı etki bulunmamasına rağmen, distal nefronda Na<sup>+</sup> reabsorpsiyonu ve hücre içi Ca<sup>2+</sup> konsantrasyonlarında uygun artışlar eşlik eder (Woda ve ark., 2008). H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> -ATPaz'ın, hücrelerde K<sup>+</sup> reabsorpsiyonunu H<sup>+</sup> sekresyonuna bağlayan aktivitesi, yenidoğanlarda ve yetişkinlerde benzerdir. K<sup>+</sup> un sekretuar kanallarında azalan ifadesiyle kombine edilen bu pompa aracılığıyla K<sup>+</sup> reabsorpsiyonu, doğumdan sonra somatik büyüme sırasında K<sup>+</sup> dengesinin pozitif durumunun korunmasına yardımcı olur (Thayyil ve ark., 2008).

Pozitif K<sup>+</sup> dengesi ile karakterize edilen bir diğer fizyolojik durum, yaklaşık 300 mEq K<sup>+</sup> 'nın muhafaza edildiği gebeliktir (Elabida, 1987). Progesteronun dolaşımdaki yüksek seviyeleri, distal nefronda H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> α2-ATPaz izoformu ile K<sup>+</sup> ve H<sup>+</sup> taşımacılığındaki etkileri yoluyla bu uyarlamada rol oynayabilir (Lindheimer ve ark., 1987).

Hacim tükenmesi koşullarında, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu aldosteron artan salınımına yol açar. Dolaşımdaki aldosterondaki artış böbrek Na<sup>+</sup> retansiyonunu uyarır, hücre dışı sıvı hacminin restorasyonuna katkıda bulunur. Ancak renal K<sup>+</sup> sekresyonunda gösterilemeyen bir etki olmadan ortaya çıkar. Hiperkalemi şartı altında, aldosteron salınımı, zona glomerulosa'daki K<sup>+</sup> hücrelerinin direkt etkisi ile sağlanır. Dolaşımdaki aldosteronu takiben artan böbrek K<sup>+</sup> salınımını uyararak serum K<sup>+</sup> konsantrasyonunu normale döndürür, ancak renal Na<sup>+</sup> retansiyonu eşlik etmeden de gerçekleşebilir. Aldosteronun, böbrekleri, hacim azalmasında K<sup>+</sup> sekresyonu olmaksızın tuz tutulumunu uyarması ve hiperkalemide tuz tutma olmadan K<sup>+</sup> sekresyonunu uyarması, aldosteron paradoksu olarak adlandırılır (Arroyo ve ark., 2011). Bu yetenek kısmen, idrar akış hızları ve dolaşımdaki aldosteron seviyeleri ile Na<sup>+</sup> temini arasındaki karşılıklı ilişki ile açıklanabilir. Hacim azalması koşullarında, proksimalde tuz ve su emme artışı, Na<sup>+</sup> ve suyun distal salınımında azalmaya neden olur. Aldosteron seviyeleri artsa da, renal K<sup>+</sup> atılımı oldukça sabit kalır, çünkü artmış aldosteronun uyarıcı etkisi filtratın distal nefrona indirgenmesi ile dengelenir. Genişletilmiş ekstrasellüler sıvı hacmi koşullarında, proksimal tübüler sıvı reabsorpsiyonunun azalması sonucu filtratın iletimi artar. Bir kez daha, böbrek K<sup>+</sup> salgılanması nispeten sabit kalır, çünkü dolaşımdaki aldosteron seviyeleri bastırılmıştır.



Sadece patofizyolojik koşullar altında distal Na<sup>+</sup> ve su iletiminde artışın aldosteron seviyelerindeki artışa bağlandığı düşünülmektedir (Arroyo ve ark., 2011).

## **2.4. Magnezyum**

### **2.4.1. Magnezyum hakkında genel bilgiler**

İnsan vücudunda doğumda yaklaşık 760 mg magnezyum, 4-5. ayda yaklaşık 5 g ve yetişkinlerde 25 gr bulunur (Altura, 1991; Ryan, 1991; Noronha ve Matuschak, 2002). Vücut magnezyumunun yüzde 30-40'ı kaslar ve yumuşak dokularda bulunurken, yüzde 1'i ekstraselüler sıvıda bulunur. İskelet kemik külünde yüzde 1'e kadar çıkmaktadır (Saris ve ark., 2000).

Yumuşak dokuda magnezyum, enerji metabolizması, protein sentezi, RNA ve DNA sentezi ve sinir dokularının ve hücre membranlarının elektrik potansiyelinin korunması ile ilgili birçok enzimin yardımcı faktörü olarak işlev görür. Magnezyum tükenmesinin patolojik etkileri bakımından özel önemi, bu elementin potasyum akılarını düzenleme ve bunun kalsiyum metabolizmasına katılımındaki rolüdür (De Rouffignac ve Quamme, 1994). Magnezyum tükenmesi hem hücresel hem de hücre dışı potasyumu baskı altına alır ve düşük potasyumlu diyetlerin hücresel potasyum içeriği üzerindeki etkilerini artırır. Magnezyum eksikliği geliştikçe kas potasyumu azalır ve magnezyum durumu normale dönmedikçe potasyumun doku replasmanı neredeyse imkânsız olur. Düşük plazma kalsiyum, magnezyum azaldığı için sıklıkla gelişir. Paratiroid hormon salınımının engellendiği ya da muhtemelen, kemiğin paratiroid hormonuna karşı duyarlılığının azalması nedeniyle olup olmadığı açık değildir ve kalsiyumun iskelet matrisinden çekilmesini kısıtlar. Vücut magnezyumunun yüzde 50 ila yüzde 60'ı, hidroksiapatit (kalsiyum fosfat) halinde kemikte bulunur. Başlangıçta bu magnezyumun çoğu, serumla kolaylıkla değiştirilebilir, yetersizlik dönemlerinde erişilebilir bir magnezyum deposunu temsil eder. Bununla birlikte, bu değiştirilebilir formdaki kemik magnezyum oranı, yaş arttıkça önemli ölçüde azalmaktadır (Rude, 1993).

Gluten duyarlı enteropatili kişilerin diyetleri magnezyum ile güçlendirildiğinde, femurun kemik mineral yoğunluğunda belirgin artışlar eritrosit magnezyumdaki

yükselme ile pozitif ilişkilendirilmiştir. İskelet dokusunda magnezyum için diğer rolleri çok az bilinmektedir (Fawcett ve ark., 1999).

Magnezyum, vücuttaki en bol ikinci hücre katyonudur ve dördüncü en bol katyondur. Magnezyum, vücudun birçok fizyolojik fonksiyonunda önemli rol oynamaktadır (Altura, 1991). Bu rol, magnezyumun iki önemli özelliği ile başarılı; önemli hücre içi anyonik ligandlar, özellikle ATP ile şelat oluşturma yeteneği ve proteinler ve zarlar üzerindeki bağlanma yerleri için kalsiyum ile rekabet etme kabiliyetidir (Ryan, 1991). Magnezyum, ara metabolizma için , nükleik asitler ve proteinlerin sentezi için gereklidir. Nöromusküler ve kardiyovasküler sistemler gibi farklı organlarda 300'den fazla enzim magnezyuma bağımlıdır. Bu enzimlerin çoğunun magnezyum için  $K_m$ 'i, hücre içi serbest magnezyum konsantrasyonuna yakındır. Magnezyum, (i) ATP gerektiren enzimlerde ATP gibi ligandlara bağlanması, (ii) enzimin aktif yerine bağlanması, (iii) enzim aktivitesini etkileri; enolaz, piruvat kinaz, pirofosfataz, (iv) katalitik süreç sırasında bir konformasyonel değişikliğe neden olmak, örn.  $Na^+$ ,  $K^+$  -ATPaz, (iv) çoklu enzim komplekslerinin agregasyonunu teşvik etmek, örn. aldehit dehidrojenaz veya (v) yukarıdaki mekanizmaların bir karışımı, örn. F1-ATPase gibi önemli işlevleri vardır (Ryan ve ark., 1991).

Membran bağlanma yerleri için kalsiyum ile rekabet ederek ve sarkoplazmik retikulum da kalsiyum sekestrasyonunu uyararak, birçok hücre fonksiyonunda önemli olan düşük bir dinlenme intraselüler serbest kalsiyum iyonu miktarının korumasına yardımcı olur. Membranların elektriksel özellikleri ve geçirgenlik özellikleri de magnezyumdan etkilenir. Magnezyumun kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkileri vardır. Sarkomal membran boyunca sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi iyon hareketlerini etkileme yeteneği ile miyokardiyal hücrelerin ve kalpte ihtisaslaşmış iletken sistemin hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve elektriksel aktivitesini etkileyerek miyokard kontraktilitesini etkiler. Magnezyum vasküler düz kas tonusunu etkiler. Magnezyum, hücre enerji metabolizması, hücre replikasyonu ve protein sentezi gibi birçok önemli biyolojik süreçte önemli bir role sahiptir (Noronha ve Matuschak, 2002).

#### 2.4.2. Magnezyum metabolizması

Normal yetişkin insan vücudu yaklaşık 1.000 mmol magnezyum içerir (22-26 g) (Saris ve ark., 2000). Magnezyumun vücuttaki dağılımı incelendiğinde yaklaşık % 60'ı kemikte bulunur. Bunların % 30'u değiştirilebilir serum konsantrasyonunu stabilize etmek için bir rezervuar görevi görür. İskelet kasında yaklaşık % 20, diğer yumuşak dokularda % 19 ve hücre dışı sıvıda % 1'den az bulunur. İskelet kası ve karaciğer, 7-9 mmol/kg yaş doku içerir; bunun % 20-30'u arasında kolayca değiştirilebilir. Normal erişkinlerde toplam serum magnezyum değeri 0.70 ile 1.10 mmol/l arasında değişir. Bunun yaklaşık % 20'si proteine bağlı, % 65'i iyonize, geri kalan kısmı ise fosfat ve sitrat gibi çeşitli anyonlarla kompleks hale getirilmiştir (Saris ve ark., 2000). Protein bağlı fraksiyonun % 60-70'i albumin ile ilişkili ve geri kalan kısmı globulinlere bağlanmıştır. Serum iyonize magnezyum konsantrasyonu (0,54-0,67 mmol/l) için referans aralığı kalsiyum için olana göre daha dardır (Saris ve ark., 2000). Asit baz rahatsızlıkları (metabolik asidoz veya alkaloz) serum magnezyum dağılımı üzerinde çok az etkiye sahiptir. BOS'ta magnezyum konsantrasyonu yaklaşık 1,1 mmol / L'dir, bu miktarın % 55'i serbesttir ve % 45'i diğer bileşiklerle kompleks hale getirilmiştir. BOS'ta yüksek ultrafiltrgrade magnezyum, kan-beyin bariyerince magnezyumun aktif taşınmasının engellenmesinden kaynaklanmaktadır (Saris ve ark., 2000).

Hücre içi magnezyum hipoksi veya kronik magnezyum tüketilmesi gibi aşırı koşullar haricinde sınırlı konsantrasyon limitleri dahilinde muhafaza edilir. Hücre içi magnezyumun düzenlenmesinde rol oynanan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir (De Rouffignac C, Quamme, 1994). Serbest iyonize magnezyum toplam hücre magnezyumun yalnızca % 0.5-5'ini oluşturur; geri kalanı, ATP, ADP, sitrat, proteinler, RNA ve DNA gibi anyonik bileşiklere bağlanır veya mitokondriya ve endoplazmik retikulum içinde sıkıştırılır. Floresan boya kullanılarak ölçülen hücre içindeki serbest magnezyum konsantrasyonu yaklaşık 0.5 mmol/L'dir. Ancak, ölçülen serbest magnezyum konsantrasyonu kullanılan hücre tipi ve tekniğine göre değişir. Magnezyumun hücre içindeki dağılımı heterojen olup, sitoplazmanın çevresel bölgelerinde perinükleer bölgeden daha düşük konsantrasyonlara sahiptir (Rude ve ark., 1993).

Hücre zarları boyunca magnezyum taşınım hızı, kalp, karaciğer ve böbrekte daha yüksek, iskelet kasında, kırmızı hücrelerde ve beyinde daha düşük olmak üzere farklı hücre türlerinde değişiklik gösterir. Hücre içi magnezyum hızla çoğalan hücrelerde de daha yüksektir, bu da hücrel magnezyum taşınmasının hücrenin metabolik aktivitesiyle bağlantılı olduğunu gösterir (Rude ve ark., 1993).

### **2.4.3. Magnezyum dengesi**

Yetişkinlerde magnezyum için önerilen günlük miktar (RDA), önceleri 6-10 mg/kg iken şimdilerde daha düşük 4.5 mg/kg / gün'dür. Gebelik, emzirme ve zayıflatıcı kronik hastalıkları takiben, günlük gereksinim daha yüksektir. Yakın geçmişte yapılan diyet araştırmalarına göre, birçok batı ülkelerinde ortalama alım miktarı BKA'dan daha düşüktür (Forbes, 1987; Saris ve ark., 2000).

Magnezyum alımı, içme suyundaki magnezyum konsantrasyonuna ve gıda bileşimine bağlıdır. Magnezyum, yeşil yapraklı sebzelerde (magnezyum içeren klorofil bakımından zengin olan) hububat, fındık ve baklagiller bakımından bol miktarda bulunur. Çikolata, sebze, meyve, et ve balık orta değerlere sahiptir ve süt ürünleri magnezyum açısından fakirdir. İçme suyu magnezyumun önemli bir kaynağı olabilir, özellikle 30 mg/L magnezyum içeren 'sert su' olabilir. Genel olarak, magnezyum alımı, enerjinin çoğunluğu rafine şekerler veya alkolden geldiği zamanlar dışında doğrudan enerji alımı ile ilgilidir. Gıdaların rafine edilmesi veya işlenmesi, magnezyum içeriğini yaklaşık % 85 oranında tüketebilir. Ayrıca pişirme, özellikle magnezyumdan zengin gıdaların kaynatılması magnezyumun kaybolmasına yol açacaktır. Dolayısıyla gıdaların işlenmesi ve pişmesi, pek çok popülasyonda düşük magnezyum alımının görünürde yüksek prevalansını açıklayabilir ( Fawcett ve ark., 1999).

Magnezyumun fraksiyonel bağırsak emilimi alınması ile ters orantılıdır. Düşük alımda % 65, yüksek alımda % 11'dir. Absorpsiyonun çoğu, ileum ve kolondan oluşur. Normal alımlarda absorpsiyon öncelikle pasiftir. Magnezyum emilimini kontrol eden faktörler iyi anlaşılmamıştır. Çalışmalar, magnezyum emilimini düzenleyen paratiroid hormonu (PTH) için bir rol öneriyorsa da D vitamininin rolü ve aktif metaboliti 1.25-dihidroksivitamin D rolü daha tartışmalıdır. Diyetteki fitatlar magnezyuma bağlanır ve

emilimini bozar. Bununla birlikte normal diyetle bulunan miktarlar magnezyum emilimini etkilemez. Magnezyum emilimini etkilediği düşünölen diğör diyet faktörleri oksalat, fosfat, proteinler, potasyum ve çinkodur (Kayne ve Lee, 1993).

Böbrek, magnezyum homeostazında ve plazma magnezyum konsantrasyonunun korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. Normal şartlar altında, toplam plazma magnezyumun % 80'i ultrafiltrable olduğunda günlük 84 mmol magnezyum filtrelenir ve bunun % 95'i yeniden emilir ve idrara yaklaşık 3-5 mmol bırakılır. Filtrelenmiş magnezyumun yaklaşık % 15-20'si proksimal tübüler segmentlerde, % 65-75 TALH'da (Thick Ascending Loop of Henle) geri kalanı ise distal segmentlerde emilir (Kayne ve Lee 1990; Yu 2001). Proksimal tübülde magnezyum taşınımı esas olarak tek yönlü pasif bir süreçtir sodyum/su reabsorpsiyonu ve luminal magnezyum konsantrasyonu üzerinde, TALH'daki magnezyum taşınımı doğrudan segmentteki sodyum klorür geri emilimi ve pozitif luminal voltaj ile ilişkilidir (De Rouffignac ve Quamme, 1994). TALH'da süzölmüş sodyum klorürün yaklaşık % 25'i aktif trans-hücresele transport (sodyum klorür-potasyum transportu) ve pasif parasellüler difüzyonla taşınır. Bu, TALH'da, magnezyumun çoğunun emilerek alındığı olumlu bir luminal pozitif potansiyel oluşturur. Magnezyum geri emilimi, aynı zamanda boru şeklindeki lümeninde sıvı akış hızı ile ters orantılıdır. Distal kıvrık tübülde reabsorpsiyon aktiftir ve transsellülerdir (Konrad Weber, 2003).

Serum total magnezyum çeşitli tekniklerle ölçülebilir (Ryan ve Barbour 1998; Saris ve ark., 2000). Pıhtılaşma önleyici madde magnezyumla birleşebildiği veya testi etkilediği için plazmadan serum tercih edilir. Örneğın, sitrat sadece kalsiyuma değil magnezyuma da bağlanır. Florometrik ve kolorimetrik işlemleri etkiler. Serum ayırımındaki hemoliz, bilirubin, lipaemi, yüksek fosfat konsantrasyonu ölçümü etkileyebilir. Yetişkinlerde, serum magnezyum konsantrasyonu, yaşlılar dışında cinsiyet veya yaştan çok etkilenmez. Serum magnezyum konsantrasyonu, kısa süreli bir maksimum egzersiz ancak dayanıklılık egzersizlerinden sonra azalır. Gebeliğın üçüncü trimesterinde düşüktür ve vejetaryen bir diyetle deneklerde daha yüksektir (Bardicel ve ark., 1995; Young, 1997). Bebeğın serum magnezyumdaki değışimi % 3.4 ile % 4.7 arasındadır (Gonzalez-Revalderia ve ark., 1990).

Serum protein konsantrasyonlarındaki değişiklikler, iyonize fraksiyonu veya toplam vücut magnezyum durumunu mutlaka etkilemeksizin toplam konsantrasyonu etkileyebileceğinden ,toplam serum magnezyum miktarı magnezyum durumunu değerlendirmek için en iyi yöntem değildir. Serum total magnezyum ve total vücut magnezyum durumu arasındaki korelasyon zayıftır (Saris ve ark., 2000; Fox ve ark., 2001).

#### **2.4.4. Magnezyum eksikliği ve hipomagnezemi**

Hipomagnezemi ve magnezyum eksikliği terimleri birbirinin yerine kullanılır. Bununla birlikte, total vücut magnezyum tükenmesi normal serum magnezyum konsantrasyonları ile mevcut olabilir. Toplam vücut açığı olmaksızın önemli bir hipomagnezemi olabilir. Hipomagnezemi, daha önceden tahmin edilenlerden daha yaygındır (Nadler ve Rude, 1995). Hipomagnezemi yaygınlığı hastanedeki verilere göre % 7-11 arasında değişir (Wong ve ark., 1983). Diğer elektrolitik bozuklukları olan hastalarda hipomagnezemi, hipokalemik hastalarda % 40, hipofosfatemik hastalarda % 30 daha sık rastlanırken, hiponatremi olanlarda % 23, hipokalsemi hastalarında ise % 22-32 arasında değişmektedir. Kritik hastalarda hipomagnezemi yaygınlığı % 20 ile % 65 arasında değişmekle birlikte artabilir. Yoğun bakımda hipomagnezemi mortalitenin artması ile ilişkilidir (Whang ve ark., 1984 ).

Hipomagnezemi genellikle görülmez. Elektrolit tayininde alınan 1000 numunede, serum magnezyum miktarı ölçümü için hipomagnezemili hastaların ancak % 10'unda magnezyum talep edilmiştir. Bu nedenle, tüm akut hastalarda, özellikle , hastalıklar ya da hastalıkları olanlarda magnezyumun rutin olarak belirlenmesi önerilmektedir. Magnezyum eksikliği aşığıdaki mekanizmalardan bir veya daha fazlasından kaynaklanabilir yeniden dağılım, az miktarda alım, az miktarda bağırsak emilimi, artmış gastrointestinal kayıp ve artmış böbrek kaybıdır. Magnezyumun hücre dışı sıvısından hücrelere veya kemiğe kayması nedeniyle oluşan hipomagnezemi, aç bırakılmış hastaların (yeniden beslenme sendromu), metabolik asidozun tedavisi sırasında ve paratiroidektomiden sonra veya diffüz osteoplastik metastazlı aç hastalarda kemik sendromunda yeniden beslenmesinde görülür. Hipomagnezemi, muhtemelen nekroz alanlarında magnezyum birikimi nedeniyle akut pankreatitli hastaların %

20'sinde görülür. Bununla birlikte, magnezyum eksikliği pankreatitteki hipomagnezemi için de katkıda bulunabilir. Yüksek katekolamin konsantrasyonları, hücre içi bir kaymaya neden olur . Kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında , konjestif kalp yetmezliği sırasında görülen hipomagnezemi için katkıda bulunan faktörlerden biridir (Fawcett ve ark., 1999).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Canlı Materyal**

Çalışmanın insan materyalini 2012-2016 yılları arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve serum D vitamin analizleri yapılmış olan 18-35 yaş aralığındaki bayan hastalar oluşturdu. Van SBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesinin 2016/7 sayılı ve 21.07.2016 tarihli Klinik Araştırmalar Etik Kurul kararı alınarak çalışmaya başlandı. Bu amaçla Dahiliye - Hematoloji - Ortopedi - Fizik Tedavi - Kadın Doğum - Gastroenteroloji kliniklerine farklı hastalıkları olduğu için başvuran, her yıl için 20 hastanın, toplam 100 hasta gerekli izinler alınıp araştırmaya dâhil edildi. 2012-2015 yılları arasındaki istenilen analiz sonuçları arşivden alınırken, 2016 yılında ise yine 20 bayanın kan örnekleri bizzat alınıp, D vitamini, kalsiyum, potasyum ve magnezyum değerleri tayin edildi.

##### **3.1.1. Kan örneklerini alınması**

Kan örnekleri aç karnına ve sabah saat 8-10 arasında, ilgili kliniğin gözetiminde alınıp analizler için biyokimya laboratuvarına götürüldü. Roche marka Cobas otoanalizötörünün farklı seri numaralı aletlerinde analizler gerçekleştirildi.

#### **3.2. Yöntem**

##### **3.2.1. D Vitamini analizleri**

Roche firmasına ait Cobas e602 isimli cihazında serum numuneleri çalışıldı. Bu test insan serumu ve plazmasında 25-hidroksivitamin D'nin kantitatif tayini için spesifik olan bir cihazdır.

Vitamin D 25 Hydroxyvitamin D kitinin çalışma prensibi:

Toplam süre 27 dk olup yarışma prensibi esas alınmıştır. Farklı analiz basamakları ile analizler tamamlanmaktadır. Bunlar:

1. İnkübasyon: D Vitamini (25-OH) bağlayıcı proteinden salınır.



2. İnkübasyon: Numune rutenyumla işaretlenmiş D vitamini bağlayıcı protein ile enkübe edilerek D vitamini ve rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein arasında bir kompleks oluşturulur.

3. İnkübasyon: Rutenyumlanmış D vitamini bağlayıcı protein ve Biotinlenmiş D vitamininden oluşan bir kompleks oluşur ve biotin ve streptavidinin etkileşimi aracılığıyla katı fazla bağlanmış hale gelir.

4. Reaksiyon karışımı: Mikropartiküllerin elektrodun manyetik yüzeyine yakalandıkları ölçüm hücre içinde aspire edilir. Elektrot üzerine voltaj uygulanmasıyla bir foto çoğaltıcı gibi ölçülür.

Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığı ile elde edilen bir ana eğri ile tayin edilir. Referans aralığı 10-47 ng/mL dir.

### 3.2.2. Kalsiyum analizleri

Roche firmasına ait Cobas c 701 /702 isimli cihazı kullanarak ölçümler yapıldı.

Roche Hitachi Cobas c sistemlerinin Calcium Gen. 2 test kitinin çalışma prensibi

İnsan serum, plazma ve idrarında kalsiyumun kantitatif tayini için Roche Hitachi Cobas c sistemlerinde yapılan in vitro testtir. Kalsiyum iyonları alkali koşullar altında 5-nitro- 5-metil - BAPTA ile reaksiyona girerek bir kompleks oluşturur. Bu kompleks 2. adımda EDTA ile reaksiyona girer. BAPTA ve türevleri, iyi tanımlanmış kalsiyum konsantrasyonlarına sahip kalsiyum tamponları oluşturmak için yaygın olarak kullanılan kalsiyum kenetleme maddeleridir. Şelatörleri hücrelere enjekte ederek veya hücreleri, şelatörlerin AM ester formuyla kuluçkaya yatırarak sitozolik kalsiyum konsantrasyonunu kontrol edebilir, bu da kalsiyumun rollerini incelemek için önemli bir araçtır.

$Ca+NM+BAPTA \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square$  KALSİYUM-NM-BAPTA kompleksi

$KALSİYUM-NM-BAPTA \quad \text{kompleksi}+EDTA \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square \rightarrow \square$  NM-BAPTA+Kalsiyum EDTA kompleksi

Absorbanstaki değişiklik kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Kalsiyumun referans aralığı 8.2-10.5 mg/dL' dir.

### **3.2.3. Potasyum analizleri**

Roche firmasına ait Cobas 8000 ISE isimli cihazında analizler gerçekleştirildi. Roche /Hitachi Cobas c sistemlerinin ISE modülü iyon seçici elektrotlar kullanılarak serum plazma veya idrardaki potasyumun kantitatif tayini için yapılan bir testtir. Bir iyon seçici elektrot (ISE), solüsyon içindeki iyonların ölçülmesi amacıyla elektrot potansiyelinin geliştirilmesi için belli membran malzemelerin kendine has özelliklerinden faydalanır. Elektrod, hem test solüsyonu hem de dâhili bir dolgu solüsyonu ile temas halinde olan bir seçici membrana sahiptir. Dâhili dolgu solüsyonu, sabit bir konsantrasyonda test iyonu içerir. Membranın özel yapısından dolayı, test iyonları her iki yandan membran ile yakından ilişkili olacaktır. Membranın EMF değeri, test ve dâhili dolgu solüsyonu içinde test iyonu konsantrasyonundaki fark ile belirlenir. Belirli bir iyon için tam ölçüm sisteminde, test iyonu konsantrasyonunu vermesi amacıyla EMF'nin ölçülmesi ve işlenmesi için ISE bir referans elektrodu ve elektronik devreler bulunur. Potasyum elektrotları nötr taşıyıcılara dayanmaktadır. Referans aralığı 3.5-5.1 mmol/L'dir.

### **3.2.4. Magnezyum analizleri**

Roche firmasına ait Cobas c 701/702 isimli cihazı ile analizler yapıldı. Bu test insan serum, plazma ve idrarında magnezyumun kantitatif tayini için yapılan bir testtir.

Magnesium Gen. 2 kitinin çalışma prensibi:

Kolorimetrik bitim noktalı yöntemi kullanıp analizler yapıldı. Alkalin solüsyonunda magnezyum bir diazonyum tuzu olan ksilidil mavisini ile mor renkte bir kompleks oluşturur. Magnezyum konsantrasyonu, ksilidil mavisinin absorbasındaki azalma aracılığıyla fotometrik olarak ölçülür. Referans aralığı 1.7-2.55 mg/dL dir.

### **3.3. İstatistik Analizler**

Hastaneye farklı zamanlarda başvuran hastalar ile geçmiş yıllarda muayene olmuş hastaların laboratuvar verilerinden yararlanılarak yapılan bu çalışmada tanımlayıcı verilerin ortalama(mean), standart sapma değerleri kullanılacaktır.



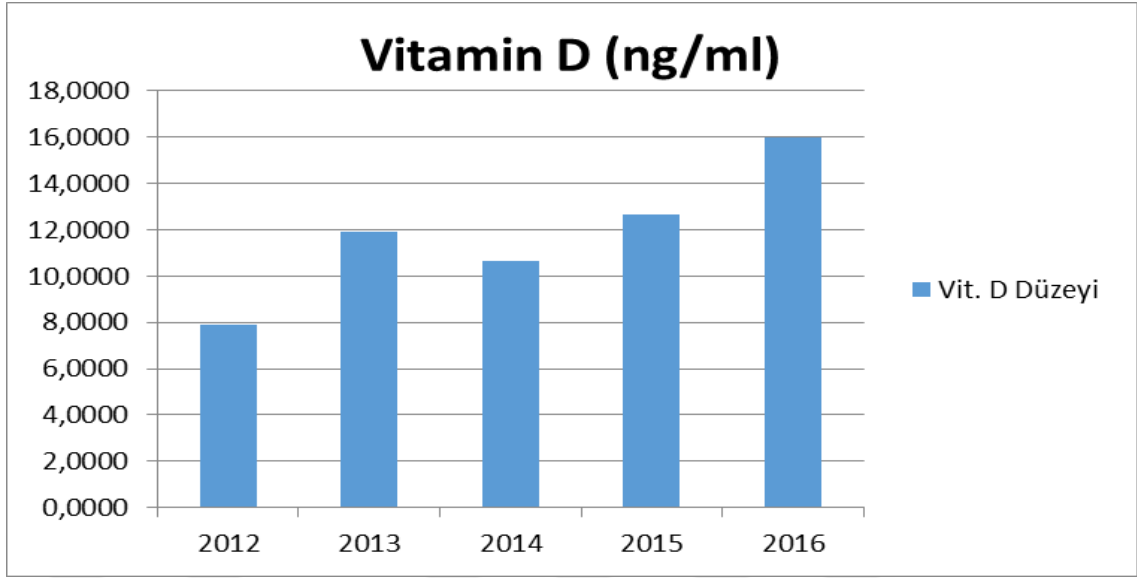
#### 4.BULGULAR

Van SBÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesine farklı yıllarda başvuran bayan hastalara ait yapılan bazı biyokimyasal parametrelerin sonuçları Tablo 1-5 te sırasıyla gösterildi. Buna göre vitamin D, kalsiyum, magnezyum ve potasyum değerleri yıllara göre değerlendirildi.

**Tablo 1.** Van ilinde yaşayan ve araştırmada kullanılan bayanlara ait bazı biyokimyasal parametreler.

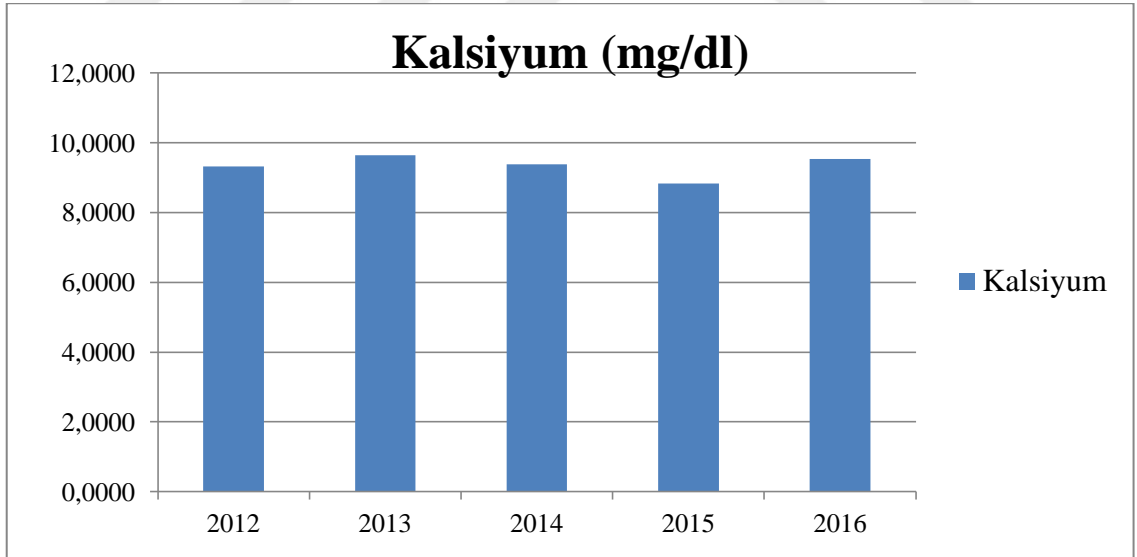
Parametreler						
Yıl	n	Vitamin D (ng/ml)	Kalsiyum (mg/dl)	Magnezyum (mg/dl)	Potasyum (mmol/l)	Yaş (yıl)
2012	20	7.88±8.23	9.33±0.96	2.05±0.20	4.11±0.34	34.7
2013	20	11.90±10.88	9.64±0.54	2.12±0.17	4.22±0.43	33.8
2014	20	10.67±10.39	9.38±1.03	2.03±0.14	4.03±0.44	32.75
2015	20	12.68±13.76	8.84±1.03	1.93±0.22	4.10±0.47	34.55
2016	20	15.98±15.72	9.53±0.62	2.00±0.26	4.18±0.36	32.55
ortalama	20	11.822	9.334	2.026	4.128	33.75

Vitamin D düzeyleri incelendiğinde en yüksek ortalama 2016 yılında kan analizleri yapılan bayanlarda gözlemlendi (15.98 ng/mL), bunu sırasıyla 2015, 2013, 2014 ve 2012 yılları izledi. Yıllar arasında diğer istatistikî analizler deneklerin farklı hastalık ve yaşlarda olacağı için yapılmadı. Yıllara göre vitamin D düzeyleri Şekil 5’da gösterildi.



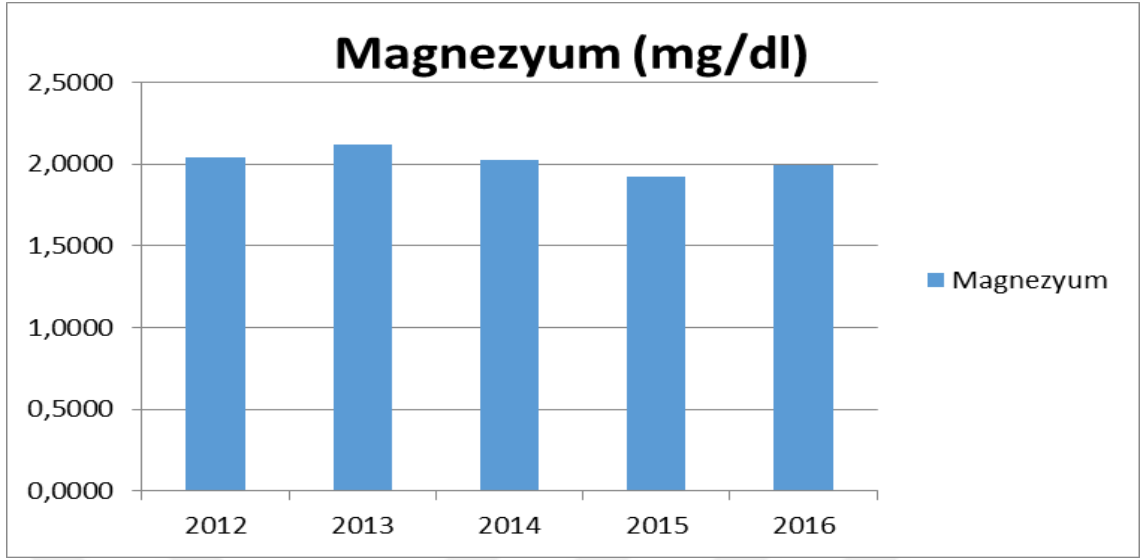
**Şekil 5.** Vitamin D düzeylerinin yıllara göre ortalama değerleri (n=20)

Kalsiyum düzeyleri Şekil 6'da toplu halde gösterildi. Yıllara göre incelendiği zaman en düşük ortalama değer 2015 yılında 8.84 mg/dl ile hesaplandı en yüksek Ca düzeyi 2013 yılında ortalama 9.64 mg/dl olarak gösterildi.



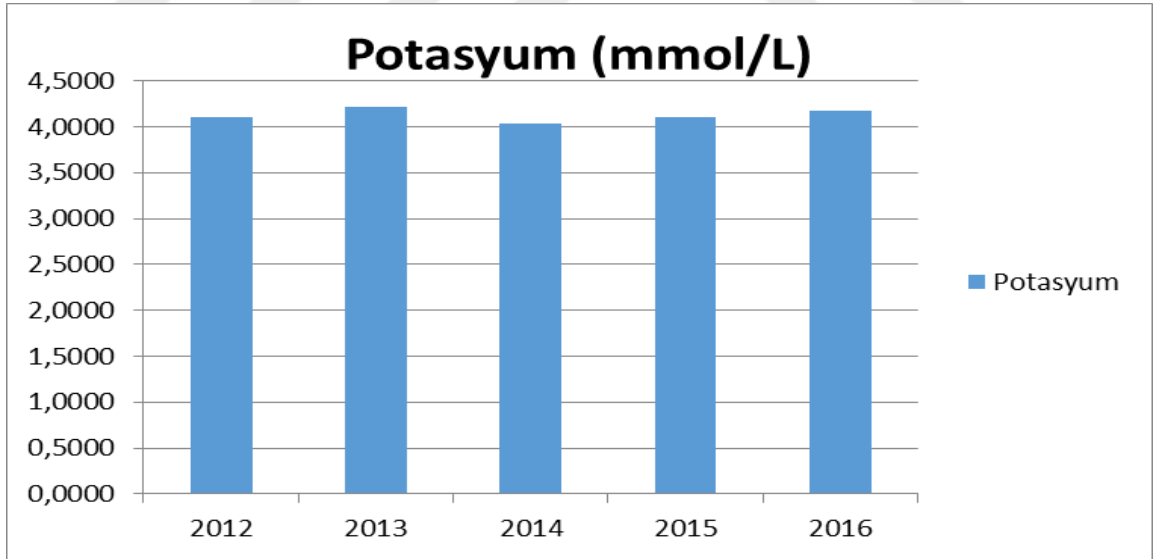
**Şekil 6.** Kalsiyum düzeylerinin yıllara göre dağılımı (n=20)

Magnezyum düzeyleri 1.93 ile 2.12 mg/dl arasında değişti ve Şekil 7'de gösterildi. Buna göre ortalama en üst değer 2013 yılında saptanırken, yine ortalama en düşük değer 2015 yılında gözlemlendi.



**Şekil 7.** Magnezyum değerleri beş yıllık ortalamaları (n= 20)

Potasyum değerleri de yine incelenen tüm yıllarda ortalama değerleri alınarak Şekil 8 de sunuldu. Çok fazla dalgalanma olmadan yıllar bazında serum K düzeyleri normal sınırlar içinde saptandı.



**Şekil 8.** Potasyum değerleri beş yıllık ortalamaları (n= 20)

**Tablo 2.** Araştırmada kullanılan deneklerin 2012 yılına ait verileri.

Adı Soyadı	Vit. D Düzeyi ng/ml	Kalsiyum mg/dl	Magnezyum mg/dl	Potasyum mmol/l	Tanı
G A	3.00	9.9	2.0	4.4	HEMİPLEJİ
G D	4.12	9.7	2.0	3.8	KARIN AĞRISI
Ş Ç	3.89	11.6	1.5	4.0	EKLEM AĞRISI
H N	5.77	11.09	2.1	4.2	GÖR
H K	4.75	9.25	2.2	4.4	GÖR
N İ	3.42	7.93	2.1	4.1	OSTEOMALAZİ
İ A	31.49	9.23	2.33	4.11	HİPERTANSİYON
N G	4.3	9.8	2.1	4.0	EKLEM AĞRISI
Y T	5.76	8.9	2.1	4.2	D VİT EKSİKLİĞİ
M M	6.16	8.68	1.9	4.9	GÖR
E B	30.23	9.1	2.0	4.4	KANSER
S G	7.43	8.9	1.9	3.8	ÜRİNER ENFEKSİYON
F E	3.00	8.80	2.16	3.8	GÖR
A A	3.00	9.2	2.1	4.7	EKLEM AĞRISI
Z D	3.38	9.8	2.3	3.5	GÖR
H Y	4.70	9.5	2.0	3.8	GÖR
A S	9.23	9.6	1.7	3.9	HİPERTANSİYON
L B	3.4	9.7	1.9	4.2	OSTEOMALAZİ
N A	8.11	7.18	2.2	4.16	D VİT EKSİKLİĞİ
V D	12.37	8.7	2.31	3.84	MİYELOM

**Tablo 3.** Araştırmada kullanılan deneklerin 2013 yılına ait verileri.

Adı Soyadı	Vit. D Düzeyi ng/ml	Kalsiyum mg/dl	Magnezyum mg/dl	Potasyum mmol/l	Tanı
Ş Y	31.66	8.7	2.1	3.6	GÖR
S Y	6.8	9.1	2.2	4.1	D VİT EKSİKLİĞİ
B Ö	24.75	9.6	2.1	4.8	GÖR
A Ö	3.75	8.5	1.8	4.2	GÖR
Z B	18.88	9.6	2.0	3.8	GÖR
A B	5.67	9.5	2.2	4.4	ANKSİYETE BOZUKLUĞU
M G	5.17	10.37	2.5	4.52	GÖR
C M	26.8	10.0	2.1	4.8	FARENJİT
G E	5.77	10.6	2.2	3.7	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
N G	5.15	9.6	2.3	4.2	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
B Ö	7.69	9.8	2.5	4.0	GÖR
S Y	8.68	9.9	2.0	3.8	EKLEM AĞRISI
N Ö	7.35	9.8	2.0	4.35	GÖR
A İ	4.32	9.1	2.1	5.0	GÖR
G A	3.00	9.2	2.0	4.7	KANSER
Z G	39.88	9.5	2.1	3.5	GÖR
H A	6.6	9.51	2.06	4.46	HİPERLİPİDEMİ
Ş E	18.16	10.2	2.0	4.5	GÖR
Ş E	3.05	10.2	2.1	4.1	D VİTAMİN EKSLİĞİ
E T	4.90	10.0	2.0	3.9	GÖR



**Tablo 4.** Araştırmada kullanılan deneklerin 2014 yılına ait veriler.

Adı Soyadı	Vit. D Düzeyi ng/ml	Kalsiyum mg/dl	Magnezyum mg/dl	Potasyum mmol/l	Tanı
F E	3.00	7.9	2.0	3.6	GÖR
H C	3.00	9.3	2.0	3.7	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
H E	20.0	10.5	1.8	4.3	KANSER
N S	7.8	11.2	1.8	4.2	KANSER
Z D	38.9	9.4	2.0	3.6	GÖR
N Y	11.45	10.5	2.3	5.3	GÖR
K B	4.96	9.9	2.1	4.3	GÖR
R K	5.52	9.8	2.2	4.1	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
A A	3.45	11.5	2.1	3.5	GEBELİK
B D	29.87	9.6	2.0	3.9	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
P Ç	5.73	9.6	2.0	4.3	OSTEOMALAZİ
H A	22.6	9.1	2.0	4.0	GÖR
L Ş	3.00	7.8	1.9	3.2	KANSER
H A	21.6	8.3	2.0	3.8	GÖR
N P	4.31	9.9	2.3	4.3	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
H U	3.72	9.1	2.0	4.4	GÖR
Ş G	3.00	8.7	1.8	4.2	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
F A	5.08	8.3	2.0	4.1	GÖR
M D	11,8	8.4	2.1	3.9	GÖR
F Ş	4.69	8.7	2.1	3.9	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ

**Tablo 5.** Araştırmada kullanılan deneklerin 2015 yılına ait verileri.

Adı Soyadı	Vit. D Düzeyi ng/ml	Kalsiyum mg/dl	Magnezyum mg/dl	Potasyum mmol/l	Tanı
L İ	3.00	7.7	1.6	3.6	KOAH+GÖR
N B	3.00	8.3	1.9	3.2	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
N Ö	3.00	9.40	1.5	4.5	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
N S	4.27	7.9	1.7	4.78	EKLAMPSİ
H G	3.00	8.8	2.1	4.1	HİPOTROİD
E Ü	9.22	9.51	2.21	4.29	ANEMİ
N K	48.85	6.67	1.92	4.23	OSTEOPOROZ
İ U	3.78	9.2	2.2	4.2	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
S K	3.53	9.0	2.0	4.2	EKLEM AĞRISI
Ç K	48.63	10.7	1.9	4.0	GÖR
S K	17.50	9.1	1.8	4.1	BAŞ AĞRISI
Ö K	13.53	9.0	2.2	4.1	ANEMİ
A K	11.7	7.8	1.9	3.0	HEMİPLEJİ
K D	26.95	8.9	1.6	4.6	PEPTİK ÜLSER
M B	4.34	8.9	2.2	4.5	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
E A	10.19	9.8	2.1	4.1	MİYALJİ
G A	4.89	9.5	2.2	4.0	FARENJİT
L S	9.14	9.5	1.8	4.3	D VİTAMİN EKSİKLİĞİ
F Y	12.30	6.9	1.8	3.5	PERİTONİT
A B	12.79	10.2	1.9	4.7	GÖR

**Tablo 6.** Araştırmada kullanılan deneklerin 2016 yılına ait verileri.

Adı Soyadı	Vit.D Düzeyi ng/ml	Kalsiyum mg/dl	Magnezyum mg/dl	Potasyum mmol/l	Tanı
N E	17.67	9.96	1.66	4.35	BAŞ AĞRISI
B K	31.94	10.1	2.2	3.6	EKLEM AĞRISI
C G	12.29	7.9	1.4	3.8	OSTEOPOROZ
N B	34.46	9.5	2.2	4.6	ANEMİ
N Ç	33.23	9.6	2.0	4.4	KANSER
N A	10.37	9.4	2.0	4.7	EKLEM AĞRISI
S B	5.02	9.4	2.1	4.3	GÖR
S Ö	6.89	9.7	2.2	4.4	GÖR
Ö İ	7.26	9.4	1.9	4.53	GÖR
S F	8.86	8.9	2.0	4.6	GÖZ SEYİRMESİ
R Y	65.90	9.1	1.6	3.9	EKLEM AĞR
G G	25.55	9.7	2.1	4.1	GEBELİK
S Ö	5.22	10.01	2.2	4.1	KARIN AĞRISI
S B	5.23	10.4	2.4	4.6	VİTAMİN EKSİKLİĞİ
E T	5.59	9.7	2.2	3.9	OSTEOPOROZ
T B	22.26	10.7	2.3	4.2	FARENJİT
R K	3.00	9.6	1.8	4.3	GÖR
M D	6.51	9.8	1.9	3.9	ANEMİ
A B	8.76	8.84	1.71	3.61	GÖR
H Y	3.64	8.9	2.1	3.6	VİTAMİN EKSİKLİĞİ

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

D vitamini durumu, özellikle güneş ışığına maruz kalma azlığı, derinin D vitamini üretim kapasitesinin azalması ve diyetteki vitamin D alımının azalması sonucu olarak yaşla birlikte azalır. Avrupa ülkelerinde 824 yaşlı kişide kışın serum 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D) konsantrasyonları ölçülmüş, erkeklerin % 36'sında ve kadınların % 47'sinde 25 (OH) D konsantrasyonları 30 nmol/L'nin altında bulunmuştur. D vitamini takviyeleri ve/veya güneş lambaları kullanıcıları, sigara kullananlardan (medyan 31 nmol/L) 25 (OH) D (medyan 54 nmol/L) daha yüksek olarak saptanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, güney Avrupa ülkelerinde en düşük ortalama 25 (OH) D konsantrasyonları görülmüştür. Düşük 25 (OH) D konsantrasyonları, D vitamini takviyeleri veya güneş lambalarının kullanıcılarının hariç tutulduktan sonra, güneş ışığına maruz kalmaya ve fiziksel sağlık durumuna yönelik tutumlar tarafından büyük ölçüde açıklanabilir. Güneşlilik dönemlerinde günlük yaşam aktiviteleri ve uzun kollu giysiler giymekle ilgili sorunlar, kış mevsimindeki düşük serum 25 (OH) D konsantrasyonlarının güçlü bir göstergesidir (Vander Meer ve ark., 2006).

Yaşam tarzı özellikleri ve fizyolojik faktörler, yaşlı insanları D vitamini eksikliği, güneş ışığına maruz kalma sıklığı, cildin vitamin D kapasitesi oluşturması ve düşük vitamin D alımının başlıca sorumlu faktörler haline gelmesine neden olmaktadır (MacLaughlin ve Holick, 1985; Webb ve ark., 1990; Salamone ve ark., 1994). Plazma veya serum 25-hidroksivitamin D (25 (OH) D), vitamin D durumunun en sık kullanılan indeksidir. Düşük 25 (OH) D konsantrasyonları, serum paratiroid hormonu (PTH) konsantrasyonunu artırabilir, kemikten kalsiyum emilimine neden olabilir ve osteoporoz sürecini artırabilir (Villareal ve ark., 1991). 25 (OH) D konsantrasyonları güneş ışığına maruz kalma saatleri ve yoğunluğundan etkilenir, bu tür düşük konsantrasyonları (Parfitt ve ark., 1982; Webb ve ark., 1990; Webb ve Holick, 1991) coğrafi konumdan (bölge, rakımdan) dolayı olabilir. 25 (OH) D üzerinde yapılan bazı çalışmalarda birkaç istisna dışında, ortalama konsantrasyon ve enlem arasındaki ters bir ilişki gösterilmiştir. Ancak, kullanılan metodoloji ve mevsim farklı çalışmaları arasındaki paralelliklerin araştırılmasında ve çalışılan nüfusun standardizasyon eksikliğinden ciddi şekilde engellenmektedir (McKenna ve ark., 1985).

Çok merkezli bir çalışmada, 30 nmol/L'nin altında 25 (OH) D konsantrasyonlarının Avrupa'daki yaşlı insanlar arasında yaygın olduğunu göstermiştir. Beklentilerin aksine, kuzey Avrupa'dan ziyade güney Avrupa'da daha düşük ortalama değerler görüldü. Düşük 25 (OH) D konsantrasyonları genellikle güneş ışığına maruz kalmanın azaltılması (güneş ışığından kaçınma, giyinme alışkanlıkları, açık hava boş vakit aktivitelerinin performansı) ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme (fiziksel sağlık durumunun bir göstergesi) ile ilgili problemlerle açıklanabilir. Araştırmacılar tüm kan örneklerini 25 (OH) D konsantrasyonlarının en düşük olduğu kış aylarında toplamışlardır (Stamp ve Round, 1974; Juttmann ve ark., 1981; Webb ve ark., 1990).

Yapılan bir diğer çalışmada ise düşük 25 (OH) D konsantrasyonları için kesme değeri olarak 30 nmol/l değerinin kullanılması, 30 nmol/L'nin altındaki 25 (OH) D düzeylerinin sekonder hiperparatiroidizm, kalçadaki kemik kütlesi yoğunluğunun azalması, artmış kemik döngüsü ve yüksek kemik yıkımı ile ilişkili olduğu bulgusu ile uyumlu olarak saptanmıştır (Ooms, 1994). Bu seviyenin üzerinde böyle başka bir ilişki görülmedi. Yaşlı insanlardaki diğer çalışmalarda, daha yüksek 25 (OH) D konsantrasyonlarında (38-95 nmol/L) paratiroid hormon konsantrasyonu ve kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Krall ve ark., 1989; Villareal ve ark., 1991; Khaw ve ark., 1992). Ancak bu çalışmalarda farklı biyokimyasal analiz yöntemleri kullanılmıştır . Bu nedenle düşük sonuçlar, düşük 25 (OH) D konsantrasyonu için eşik değerinin hesaplanmasında kullanılamamıştır. Ciltteki D vitamini oluşumu hem ultraviyole ışığa maruz kalma şiddetinden hem de süreden etkilenir. Yüksek düzey yaz mevsiminde ve güneyde daha yüksektir. Düşük değerler de yaz mevsiminde güneşte daha az zaman harcamaktan başka, kışın düşük 25 (OH) D konsantrasyonları, D vitamininin düşük sentezi veya düşük vitamin D alımı gibi diğer faktörlerin bir sonucu olabilir. Kalsiyum alımı yetersiz olduğunda, 1,25 dihidroksivitamin D üretimi artar, bu da yeterli bir kalsiyum arzı ile karşılaştırıldığında 25 (OH) D'nin daha hızlı düşmesine neden olur. Bir SENECA çalışmasında Güney Avrupa'da günde kalsiyum alımı ortalama 894 mg olan çalışma sahalarında önemli ölçüde düşük değerler saptanmadı. Kalsiyum alımıyla, 25 (OH) D arasındaki ilişkinin ortadan kalkması, muhtemelen kalsiyum alımının yeterli aralıkta olması nedeniyle bu ilişkinin en zayıf olduğunu gösterir (Amorim Cruz ve ark., 1991).

Vitamin D ve serum 25 (OH) D alımını arasındaki pozitif ilişkiler, özellikle kış aylarında yaşlılarda sıkça görülmektedir (Delvin ve ark., 1988; Krall ve ark., 1989; Dawson Hughes ve ark., 1991; Salamone, 1994). Günlük 25 (OH) D vitamini alımını 12.5 mcg olduğundan değişikliğin yazdan kışa büyük ölçüde azaldığını göstermiştir. Fakat çoğu Avrupa ülkelerinde gıda bileşimi veri bankası D vitamini hakkında bilgi içermemektedir ve analitik yöntemlerle ilgili olarak standardize edilmemiştir. Bu nedenle, D vitamini alımını hesaplamak mümkün değildir.

Bununla birlikte, hayvansal ürünler D vitamini içeren tek gıda kaynağı olduğundan, düşük D vitamini statüsüyle ilişkili düşük balık tüketimi haricinde, hayvansal ürünlerin tüketiminin D vitamini statüsüne herhangi bir etkisi bulunmamıştır.

Bazı ülkelerde yenilebilir yağlar ve D vitamini ile zenginleştirilmiş yağlar, özellikle kış aylarında güneş ışığına az maruz kalma halinde diyetteki vitamin D kaynakları haline gelebilir. Margarine D vitamini ilave etmek, Fransa'da yasak iken Norveç, Danimarka, Hollanda, Belçika ve Portekiz'de zorunludur. Ancak Macaristan, İsviçre, İspanya, İtalya, Portekiz ve Yunanistan'da isteğe bağlı olmakla birlikte yapılmamaktadır. Kışı en az olan ülkelerde gıda maddelerinde D vitamini takviyesi düşünülmemektedir. Görünüşe göre sağlıklı yaşlı insanlarda yapılan geniş çaplı bir beslenme araştırmasında (n = 538), saptanan 29.30 µg'lık sonbahar ve kış 25 (OH) D konsantrasyonları Hollanda'da saptanan verilerle karşılaştırılabilir iken, ortalama diyetteki vitamin D alımları erkeklerde 6-38 mcg kadınlar için günde 4-83 mcg (SD 1-78 ) olarak hesaplanmıştır. Bu durum vitamin D takviyesinin önemine işaret etmektedir. Son zamanlarda, Karayip Denizi'ndeki bir adada yaşayan bir emekli ile Hollanda' da evinde yaşayan kişilerin vitamin D düzeyi karşılaştırıldığında, 12 ° kuzey enleminde yaşayan yaşlı beyaz kadınlarda ortalama 25 saatlik (OH) D konsantrasyonu (75 nmol/l) iken ,Hollandalı bayanlarda bu değer daha az olarak hesaplanmıştır (ortalama 25 nmol /l). Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere, normal diyetteki D vitamini alımının, cildin vitamin D düzeyini uygun bir seviyede tutması için yeterli olmadığı, cilt yoluyla yeterli miktarda D vitamini üretilmediği için yaşlılarda D vitamini takviye edilmesinin gerekli olduğu sonuçlarını doğurmaktadır (Dubbelman ve ark., 1993).

Sonuç olarak, D vitamininin Avrupa'da serbest yaşayan yaşlılar arasında yüksek riske sahip bir besin ögesi olduğunu göstermektedir. Güney Avrupa şehirlerinde yaşayan yaşlı insanlarda da ortalama 25 (OH) D konsantrasyonu düşük bulunmuştur (Amorim Cruz ve ark., 1991).

D vitamininin insanlardaki durumu tüm kıtalarda ve dünyanın birçok ülkesinde incelenmiş çeşitli araştırmalar yayınlanmıştır (Lips ve ark., 2001). Vitamin D düzeylerinin en iyi belirleyicisi, 25-hidroksivitamin D'nin serum konsantrasyonudur. Yeterli bir D vitamini düzeyi için gerekli serum 25 (OH) D ile ilgili genel bir mutabakat bulunmamaktadır. Çoğu araştırmacı serum 25 (OH) D'nin 50 nmol/l'den daha yüksek olması gerektiğini kabul etmekle birlikte, bazıları daha yüksek serum seviyelerini, örn. 75 veya hatta 100 nmol/l'den daha yüksek olarak bildirmiş, bazı tıp kuruluşları son zamanlarda, 50 nmol/l'den yüksek serum 25 (OH) D'nin yeterli olduğunu, klinik D vitamini eksikliğinin 25 nmol/l'den düşük olduğunda ortaya çıkacağını kabul etmişlerdir (Ross ve ark., 2011). Klinik tablo kas güçsüzlüğünü, kemik ağrısını ve kırıkları, çocuklarda eklemde şişme ve deformasyonları içerir. Raşitizmli hastalarda ve osteomalazide serum 25 (OH) D genellikle 15 nmol/l'den düşük veya hatta tespit sınırının altındadır (Need ve ark. 2008). Ancak laboratuvar ve yöntem değişiklikleri nedeniyle serum 25 (OH) D ölçümlerindeki değişim halen önemlidir (Lips ve ark., 1999). Farklı radyo-immünoassay teknikleri farklı sonuçlar verir ve laboratuvarlar arasındaki varyasyon % 30'dan yüksek olabilir. Sıvı kromatografisi ve ardından kütle spektrometresi gibi yeni yöntemler daha iyi sonuç vermiştir. 50 nmol/l D vitamini 20-25 mg/l'lik vitamin D düzeyine karşılık gelmektedir (Vogeser ve ark., 2010).

Organizmada D vitamini durumu ,güneş ışığına maruz kalma, cilt pigmentasyonu, giyim tarzı, güneş kremi kullanımı, beslenme ve D vitamini takviyeleri ile belirlenir. Serum 25 (OH) D'nin küçük bir kısmı besinlerle, özellikle yağlı balıktan gelir. Güneş ışınlarına maruz kalma daha az olduğunda diyetle alımın daha önem taşır.

Avrupa'daki D vitamini durumu enlem, mevsim ve cilt pigmentasyonuna göre değişir. Farklı çalışmalarda saptanan serum 25 (OH) D seviyeleri incelendiğinde, Kuzey Avrupa'da Güney Avrupa'dan daha yüksek ve Batı'da Doğu Avrupa'dan daha yüksek

olduğu saptanmıştır. Kuzey Avrupa'daki yüksek seviyeler, diğer bazı çok merkezli araştırmalarda da gözlenmiştir (Lips, 2001).

Norveç ve İsvet'te yüksek serum 25 (OH) D seviyeleri muhtemelen yüksek yağlı balık ve morina karaciğeri yağı alımından kaynaklanmaktadır. İspanya ve İtalya ve Yunanistan'da düşük serum 25 (OH) D, cilt pigmentasyonu ve güneş iřđından kaçınma davranışından kaynaklanıyor olabilir. Ortadoğu'nun çeşitli ülkelerindeki ortalama serum 25 (OH)D düzeyleri yüksek oranda farklılık göstermektedir (Alagol ve ark., 2000).

İran'da 20 ila 69 yaş arasındaki 1210 erkek ve kadın üzerinde yapılan bir toplum araştırmasında ortalama serum 25 (OH) D düzeyi 20.6 nmol/ l olarak saptanmıştır (Hashemipour ve ark., 2004). Vitamin D statüsü kız ve erkek çocuklar için 14-18 yaş arasında sırasıyla 42 ve 92 nmol/l gibi daha iyi ortalamaya sahip iken, en düşük serum 25 (OH) D düzeyi ise Suudi Arabistan'daki yaşlı insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 9 nmol / 1.34 olarak saptanmıştır. Türkiye ve Ürdün'teki kadın çalışmalarda giyimle vitamin miktarı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Alagol ve ark., 2000). Serum 25 (OH) D batı giyiminde olanlarda yüksek iken hijab, yöresel kapalı giysili kadınlarda, nikab ile tamamen örtülü kadınlarda oldukça düşük düzeylerde saptanmıştır. Ancak bu ülkelerdeki erkekler kadınlardan daha yüksek D vitaminine sahipti. Birçok ülkede yetişkinlerdeki serum 25 (OH) D düzeylerinin oldukça düşük seviyede olduğu gösterilmiştir (Moussavi ve ark., 2004)

D vitamini eksikliği belirli risk gruplarında yani gebe kadınlarda ve yeni doğanlarda daha yaygındır. En yüksek risk, siyah kadınlarda ve yenidoğanlarda gözlenmiştir. Çocuklarda da düşük vitamin D düzeyleri bildirilmiştir, bunlar arasında özellikle obez çocuklar ve ergenlik çağındakiler sayılabilir. Çocuklar da ve ergenlerde düşük D vitamini statüsünün nedenleri arasında D<sub>3</sub> vitamini alımının azaltılması (rn. D vitamini eksikliği olan anneden doğmuş, koyu renk ten renkleri), anormal bağırsak fonksiyonu veya malabsorbsiyon ( ince bağırsak rahatsızlıkları) veya düşük 25 (OH) D veya 1,25 (OH) 2D'nin, kronik karaciğer veya böbrek hastalıklarında yetersiz sentezi veya artan yıkımı gösterilebilir (Munns ve ark., 2006). Yaşlı insanların dermal sentezi daha düşüktür ve özellikle yaşlılar ya da bakım evlerindeki sık sık dışarıda olmayan bu kitle düşük vitamin D düzeyi için yüksek risk altındadır (Flicker ve ark., 2003).



Sınırlı UV-B ışınlaması ile yani gün ışığından az faydalanan daha yüksek enlemlerde bulunan ülkelere göç eden batı harici göçmenler, daha pigmentli cilt, güneşten uzak durma alışkanlığı, örtülü kıyafet giyme, balık ve süt ürünlerinin az olduğu diyetle beslenme yüzünden yüksek risk altındadır (Meyer ve ark., 2004). Batılı olmayan hamile kadınlarda çok düşük veya bazen tespit edilemeyen D vitamini seviyeleri gösterilmiştir Amerika Birleşik Devletleri'nde D vitamini düzeylerinde arasında Hispanik olmayan, beyaz ve siyah tenli insanlar arasında etnik farklılıklara göre önemli değişimler bildirilmiştir (Van der Meer ve ark., 2006).

D vitamini, insan vücudundaki kemik mineralizasyonu ve diğer metabolik süreçlerde kalsiyum ve fosfat homeostasisi, iskelet gelişmesi gibi fizyolojik olaylarda önemli bir rol oynamaktadır (Haroon ve Regan, 2010; Tsiaras ve Weinstock, 2011). Örneğin, vitamin D eksikliği, çocuklarda raşitizasyona, iskelet anormalliklerine, boy kısalıklara ve gelişme gecikmesine neden olur (Holick, 2004). Yetişkinlerde düşük D vitamini değerleri osteomalazi, osteopeni, osteoporoz ve daha sonraki kırık riskiyle ilişkilidir (Tsiaras ve Weinstock, 2011). Kas-iskelet sağlığı üzerindeki olumlu etkilere ek olarak gözlemsel çalışmalar, düşük 25-hidroksivitamin D değerlerinin kanser, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve KVH da dâhil olmak üzere çeşitli ekstraskeletal hastalıkların artması ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (Pilz ve ark., 2012). Küresel yaşlanan nüfusun 25 (OH) D düzeyleri düşüktür (Mithal ve ark., 2009). Osteoporotik kalça kırıklarının 1990 yılından sonra yaklaşık dört kat artmış olması ve diğer kronik hastalıkları oluşturma riski gibi problemlerle halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (Holick ve ark., 2009). D vitamini durumu, geleneksel olarak, dolaşımdaki 25 (OH) D testleri ile ölçülür ve D vitamini eksikliğini göstermek için kullanılıyor olsa da, vitamin D'nin insanlarda yeterli depolarını tanımlama eşiği kesin olarak belirlenememiştir (Ross ve ark., 2011).

Önceki incelemelerin aksine, çocuklar/ergenler, yetişkinler ve yaşlılar için 25 (OH) D değerlerindeki farklılıkları bulunmamıştır (Hagenau ve ark., 2009; Mithal ve ark., 2009; Arabi ve ark., 2010). Bununla birlikte, coğrafi bölgeye göre yapılan analizlerde, Asya/Pasifik bölgesi için yaşlara göre önemli farklar gözlemlenirken, çocuklar/gençlerin daha yaşlı gruplara göre daha yüksek 25 (OH) D değerine sahip

olduđu rapor edilmiřtir (Arabi ve ark., 2010). Bunun nedeni, önceki çalıřmalarda, Çinli ocuklar/generler için dūřuk olan D vitamini alımının ve gūneř iřıđına maruz kalmanın dūřuk olmasından kaynaklanıyor olabileceđi bildirilmiřtir. Buna karřılık Ortadođu/Afrika bōlgesinde çocukların/ergenlerin yetiřkinlerin yařlılara kıyasla daha yūksel 25 (OH) D deđerine sahip olduđu bulunmuřtur (Van Schoor ve Lips, 2011).

Yine önceki incelemelerin aksine, cinsiyete bađlı D vitamini farklılıkları önemli bulunmamıřtır (Arabi ve ark., 2010; Van Schoor ve Lips, 2011). Ancak, bōlgeye gōre veriler incelendiđinde, özellikle Ortadođu/Afrika ve Asya/Pasifik bōlgelerinde bayanların dūřuk 25 (OH) D deđerlerine sahip olma eđiliminde olduklarını gōzlemlenmiřtir. Bazıları, bu bulgunun, ciltteki vitamin D dōnūřmūnū engelleyebilecek giysi stilindeki farklılıklar gibi kūltürel faktörlerle iliřkili olabileceđini öne sürmüřtür (Batieha ve ark., 2011). En yūksel ortalama 25 (OH) D deđerleri genellikle sūt, meyve suyu ve kahvaltılık mısıır gevreklere gibi bazı gıdaların çok kullanıldıđı Kuzey Amerika'da gōzlenmiřtir (Prentice, 2008). Bununla birlikte, Kuzey Amerika'da ve Asya / Pasifik bōlgesinde gerçekleřtirilen çalıřmalarda önemli farklılıđın bulunmaması, Ekvatora yakın yerlerde bir yıl boyunca gūneř iřıđına maruz kalma, daha hafif giysiler giyme nedeniyle oluřmuř olabilir. Japonya'da ve diđer Asya ūlkelerinde yapılan arařtırmalarda ise yađlı balık gibi zengin D vitamini gıdalar, diyetler alınmasının bōlgesel deđerlere olumlu katkıda bulunduđu illeri sūrūlmüřtür (Nakamura ve ark., 2000).

Sunulan bu çalıřmada Vitamin D dūzeyleri için belirlenen referans aralıđı 10-47 ng/mL olup 5 yıllık bir sūrede taranan Vitamin D dūzeyleri 2012 yılında en dūřuk olarak saptanırken yıllara paralel olarak bu dūzey yūkselme gōstermiřtir. Yalnız 2016 yılında saptanan 15.98 ng/ml lik deđer bile dūnya standartlarında kabul edilen 20-25 ng/ml deđerinin altındadır. Gerek hastalık nedeniyle ve gerekse sosyo-ekonomik nedenler dolayısıyla Van ilinde vitamin D eksikliđi sōz konusudur. Daha önce belirtilen nedenlerden halkımızı kūltürel ve dini deđerler nedeniyle bayanların evde oturmaları veya çok kapalı giysilerle gūneř iřıđından yeterli dūzeyde yararlanamamaları bu sonucu dođurmuř olabilir. Ekonomik nedenlerle dengeli ve dūzenli beslenememe, Vitamin D den eksik beslenme ve bu eksikliđi gidermek için vitamin D takviyesi almama yine bu

tezde saptanan düşük düzeyin açıklanması olabilir. Dünyanın çeşitli ülkelerinde Vitamin D eksikliğine karşı margarin ve diğer bazı gıdalara Vitamin D takviyesi ciddi olarak kurum ve kuruluşlarca ele alınmalıdır.

Zira araştırmada incelenen diğer parametrelerden Ca, K, ve Mg düzeyleri araştırmada incelenen 5 yıl süresinde kişilerde farklı hastalıklar olmasına rağmen normal sınırlar içinde bulunmuş olup tez için planlanan kurgunun doğru ve yörede ciddi düzeyde Vitamin D eksikliği olduğu gerçeğini desteklemektedir. 2012 yılında N İ adlı hastada rastlanan 3.42 ng/ml'lik D vitamin düzeyinde Ca düzeyi de limitlerin biraz altında bulunmuş (7.93 mg/dl ) . 2015 yılında L İ isimli hastada ise Vitamin D 3.00 ng/ml- Ca 7.7 mg/dl değerleri saptanmıştır. Araştırmada saptanan düşük Vitamin D düzeyleri diğer parametreler üzerinde fazla sert etki yapmazken bazı hastalıkların hazırlanmasında yardımcı etiyolojik faktör olarak görülmektedir.

Sonuç olarak Van ilinde yıllara dayanan bir çalışma olarak bu eser önem arz etmektedir. Bundan sonraki çalışmalarda detaylı Vitamin D seviye tesbiti çalışmalarının yapılması ve bunun nedenlerinin ilave çalışmaları ile desteklenmesi, bölgesel çalışmalara ağırlık verilerek, genç-yaşlı nüfusta saptanacak eksik vitamin değerlerine karşı ,çeşitli bakanlıklar nezdinde gıdalara özellikle bazı temel gıdalara belirlenecek oranlarda D vitamini takviye yapılması önerilmelidir. Yani eksiklik sebeplerine karşı önleyici tedbirleri almak için daha da niceliklendirilmelidir. D vitamini ile beslenmenin zenginleştirilmesi veya takviyesi, yeterli bir kış vitamin D durumunu garanti altına alacak şekilde ciddi düşünülmelidir.

## ÖZET

**Güneş Ü, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran 18-35 Yaş Aralığındaki Bölge Kadınlarının Son 5 Yıllık D Vitamini Düzeyinin Saptanması. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Veteriner Programı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018.** Sunulan bu tez ile Van ilinde beş yıllık bir sürede çeşitli sağlık nedenleriyle Van Eğitim ve Araştırma hastanesine gelen bayan hastaların temelde Vitamin D düzeyleri olmak üzere onunla bağlantılı Ca, Mg ve K düzeylerini saptamak amaçlanmıştır. Çalışmanın insan materyalini 2012-2016 yılları arasında Van Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve serum D vitamin analizleri yapılmış olan 18-35 yaş aralığındaki bayan hastalar oluşturdu. Her yıl için 20 hasta, toplam 100 hasta, gerekli izinleri alınıp araştırmaya dâhil edildi. 2012-2015 yılları arasındaki istenilen analiz sonuçları arşivden alınırken, 2016 yılında ise yine 20 bayanın kan örnekleri bizzat alınıp, D vitamini, kalsiyum, potasyum ve magnezyum değerleri tayin edildi. Roche marka Cobas otoanalizörü kullanarak analizler yapıldı. 2012 ile 2016 yılında 5 yıllık süre içinde bu parametrelerin ortalama değerleri sırasıyla Vitamin D için  $7.88 \pm 8.23 - 11.90 \pm 10.88 - 10.67 \pm 10.39 - 12.68 \pm 13.76 - 15.98 \pm 15.72$  ng/ml. Kalsiyum için  $9.33 \pm 0.96 - 9.64 \pm 0.54 - 9.38 \pm 1.03 - 8.84 \pm 1.03 - 9.53 \pm 0.62$  mg/dl, Magnezyum için  $2.05 \pm 0.20 - 2.12 \pm 0.17 - 2.03 \pm 0.14 - 1.93 \pm 0.22 - 2.00 \pm 0.26$  mg/dl iken potasyum için  $4.11 \pm 0.34 - 4.22 \pm 0.43 - 4.03 \pm 0.44 - 4.10 \pm 0.47 - 4.18 \pm 0.36$  mmol/l olarak saptandı. Çeşitli tıp otoriteleri tarafından 50 nmol/l (20-30 ng/ml) den fazla serum vitamin D düzeyi yeterli olarak kabul edildiğinden, klinik D vitamini eksikliğinde düzey 25 nmol/l (10ng/ml)' den düşük olduğunda ortaya çıkmaktadır. İncelenen tüm yıllarda saptanan vitamin D düzeyleri eksiklik sınırları içinde olup Van ilinde kadınlarda ciddi eksiklikler bulunmuştur. Yöresel temelde kapalı olarak giyilen giysiler, gün ışığından faydalanma süresinin azlığı ve yetersiz beslenme eksiklik nedenleri olabilir. Diğer parametrelerde ciddi bir eksiklik tesbit edilmemiştir. Sonuç olarak Van ilinde yıllara dayanan bir çalışma olarak bu eser önem arz etmektedir. Daha detaylı Vitamin D seviye tesbiti çalışmalarının yapılması, bölgesel çalışmalara ağırlık verilerek, genç-yaşlı nüfusta saptanacak eksik vitamin değerlerine karşı çeşitli kuruluşlar nezdinde, özellikle temel bazı gıdalar belirlenecek oranlarda takviye yapılması önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** D Vitamini, Kadın, Kolekalsiferol, Kalsiyum, Magnezyum, Potasyum

## SUMMARY

**Güneş Ü, Determination of Vitamin D level For The Past 5 Years of Women in The Region between the Ages of 18-35 in Van Education and Research Hospital. Van Yuzuncu Yil University Institute of Health Sciences, MSc. Thesis in Department of Biochemistry, Van, 2018.** With this thesis , it was aimed to determine the level of vitamin D and Ca, Mg and K leves for the last 5 years for women in the age range of 18-35 years who applied to the Van Education and Research Hospital. The study's human material consisted of female patients aged 18-35 years who applied to Van Education and Research Hospital between 2012-2016 and had serum vitamin D analyzes. 20 patients for each year, a total of 100 patients were included in the study. Between the years of 2012-2015 desired analysis results were taken from the archive, 2016 in the blood samples of 20 women were taken personally. D vitamin, calcium, potassium and magnesium values were determined. Analyzes were performed using a Roche Cobas autoanalyzer. The mean values of these parameters during the 5-year period from 2012 to 2016 were  $7.88 \pm 8.23 - 11.90 \pm 10.88 - 10.67 \pm 10.39 - 12.68 \pm 13.76 - 15.98 \pm 15.72$  ng / ml for Vitamin D respectively; for calcium  $9.33 \pm 0.96 - 9.64 \pm 0.54 - 9.38 \pm 1.03 - 8.84 \pm 1.03 - 9.53 \pm 0.62$  mg / dl; for magnesium  $2.05 \pm 0.20 - 2.10 \pm 0.17 - 2.03 \pm 0.14 - 1.93 \pm 0.22 - 2.00 \pm 0.26$  mg / dl, while for potassium  $4.11 \pm 0.34 - 4.22 \pm 0.43 - 4.03 \pm 0.44 - 4.10 \pm 0.47 - 4.18 \pm 0.36$  mmol /l. As the level of Vitamin D above 50 nmol / l (20-30 ng / ml) is considered acceptable by various medical authorities, the level lower than 25 nmol / l (10 ng / ml) is accepted as clinical vitamin D deficiency. Vitamin D levels detected in all the years examined were within the deficiency limits and there were serious deficiencies in women in Van. Clothes worn locally as closed clothing , lack of daily light utilization and lack of adequate nutrition may be causes vitamin deficiencies There were no serious deficiencies in the other parameters. As a result, this work is important study based on the years in Van province. More detailed studies of Vitamin D leveling should be done, regional workshops should be performed and Vitamin D supplementations to the some basic foods should be recommended to the various institutions, against the missing vitamin values to be determined by the youth and the elderly.

**Key word:** Vitamin D, Women , Cholecalciferol, Calcium, Magnesium, Potassium

## KAYNAKLAR

- Abrams SA, Stuff JE (1994). Calcium metabolism in girls: Current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. *Am J Clin Nutr*, 60, 5, 739–743.
- Abrams SA, Wen J, Stuff JE (1997). Absorption of calcium, zinc, and iron from breast milk by five- to seven-month-old infants. *Pediatr Res*, 41, 3, 384–390.
- Abrams SA (2010). Calcium absorption in infants and small children, methods of determination and recent findings. *Nutr*, 2, 4, 474–80.
- Alagol, F, Shihadeh, Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O (2000). Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest*, 23, 173–177.
- Altura BM (1991). Basic biochemistry and physiology of magnesium, a brief review. *Mag Tr Ele*, 10, 167–171.
- Alvestrand A, Wahren J, Smith D, DeFronzo RA (1984). Insulin-mediated potassium uptake is normal in uremic and healthy subjects. *Am J Physiol*, 246, E174–E180.
- Amorim Cruz JA (1991). Moreiras-Varela O, van Staveren WA, Trichopoulou A, Roszkowski W. Euronut SENECA study on nutrition and the elderly, Intake of vitamins and minerals. *Eur J Clin Nutr*, 45, 3, 121-138.
- Anonymous (1997). IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC, National Academy Press.
- Anonymous (2001). NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285, 6, 785–795.
- Arabi A, El Rassi R & El-Hajj Fuleihan G (2010). Hypovitaminosis D in developing countries – prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol*, 6, 550–561.
- Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, Gamba G (2011). Aldosterone paradox, Differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiol (Bethesda)*, 26, 115–123.
- BadshaH, Daher M, Kong KO (2009). Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *C Rheumatol*, 28, 8, 971-973.
- Bailey RL, Dodd KW, Goldman JA, Gahche JJ, Dwyer JT, Moshfegh AJ, Sempos CT, Picciano MF (2010). Estimation of total usual calcium and vitamin D intake in the United States. *J Nutr*, 140, 4, 817–822.
- Bardicef M, Bardicef O, Sorokin Y, Altura BM, Altura BT, Cotton DB, Resnick LM (1995). Extracellular and intra-cellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 1009–1013.

- Batieha, A, Khader, Y, Jaddou, H, Hyassat, D, Batieha, Z, Khateeb, M (2011). Vitamin D status in Jordan, dress style and gender discrepancies. *Ann Nutr Metab*, 58, 10–18.
- Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM (2003). Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology*(Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 1317-1323.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN (2004). Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*, 80, 60, 1710S–1716S.
- Christie Floor T. E, Mason L (2011). Knowledge, attitude and practice regarding vitamin D deficiency among female students in Saudi Arabia, a qualitative exploration. *International J Rheumatol Diseases*, 14, 3, e22-e29.
- Clausen T, Nielsen OB (2007). Potassium, Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-pumps and fatigue in rat muscle. *J Physiol*, 584, 295–304.
- Clifford PS (2007). Skeletal muscle vasodilatation at the onset of exercise. *J Physiol*, 583, 825–833.
- Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G (1991). Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 115, 505-512.
- Dawson-Hughes B, Harris S, Kramich C, Dallal G, Rasmussen HM (1993). Calcium retention and hormone levels in black and white women on high- and low-calcium diets. *J Bone Miner Res*, 8, 7, 779–787.
- De Rouffignac C, Quamme G (1994). Renal magnesium handling and its hormonal control. *Physiol Rev*, 74, 305–322.
- Deluca HF (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80, 1689-1696.
- Delvin EE, Imbach A, Copti M (1988). Vitamin D nutritional status and related biochemical indices in an autonomous elderly population. *Am J Clin Nutr*, 48, 373-378.
- Dubbelman R, Jonxis JHP, Muskiet FAJ, Saleh AEC (1993). Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curaçao (The Netherlands Antilles) as compared with their counterparts in The Netherlands. *Am J Clin Nutr*, 58, 106-109.
- Dursun A. D (2007). Vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi*, 28, 225-234.
- Elabida B, Edwards A, Salhi A, Azroyan A, Fodstad H, Meneton P, Doucet A, Bloch-Faure M, Crambert G (2011). Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int*, 80, 256–262.
- El-Hajj Fuleihan, Ghada (2009). Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences for children and adults. *Clin Rev Miner Metab*, 7, 1, 77-93.
- Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA (1999). Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth*, 83, 302–320.

- Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, Thomasx J, Hopper JL, Wark JD (2003). Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. *J Am Geriatr Soc*, 51, 1533–1538.
- Foley K, Boguslavsky S, Klip A (2011). Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4. *Biochem*, 50, 3048–3061.
- Fomon SJ, Nelson SE (1993). Calcium, phosphorus, magnesium, and sulfur, *Nutrition of Normal Infants*. Fomon SJ, editor. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc, pp, 192–216.
- Forbes GB (1987). *Human body composition, growth, aging, nutrition and activity*, New York. Springer-Verlag.
- Fox C, Ramsoomair D, Carter C (2001). Magnesium, its proven and potential clinical significance. *South Med J*, 94, 1195–1201.
- Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF (1980). Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol metab*, 51, 6, 1359–1364.
- Ghishan FK, Parker P, Nichols S, Hoyumpa A (1984). Kinetics of intestinal calcium transport during maturation in rats. *Pediatr Res*, 18, 3, 235–239.
- Gonzalez-Revalderia J, Garcia-Bermejo S, Menchen-Herreros A, Fernandez-Rodriguez E (1990). Biological variation of Zn, Cu, and Mg in serum of healthy subjects. *Clin Chem*, 36, 2140–2141.
- Gurkan S, Estilo GK, Wei Y, Satlin LM (2007). Potassium transport in the maturing kidney. *Pediatr Nephrol*, 22, 915–925.
- Guyton AC, Hall JE (2001). *Textbook in Medical Physiology*, 10th. Philadelphia, PA, W.B. Saunders;
- Hagenau T1, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P (2009). Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude, an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*, 20, 133–140.
- Halloran BP, DeLuca HF (1980). Calcium transport in small intestine during pregnancy and lactation. *Am J Physiol*, 239, 1, 64–68
- Haroon M, Regan MJ (2010). Vitamin D deficiency, the time to ignore it has passed. *Int J Rheum Dis*, 13, 318–323.
- Hashemipour, S, Larijani, B, Adibi, H (2004). Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health*, 4, 38.
- Heaney RP, Saville PD, Recker RR (1975). Calcium absorption as a function of calcium intake. *J Lab Clin Med*, 85, 6, 881–890.
- Heaney RP (2003). Is the paradigm shifting? *Bone*, 33, 4, 457–465.
- Hicks PD, Hawthorne KM, Marunzy J, Berseth C, Heubi J, Abrams SA (2010). Similar calcium status is present in infants fed formula with and without prebiotics. Presented at Pediatric Academic Societies (PAS), Vancouver, British Columbia.



- Ho K (2011). A critically swift response, Insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1513–1516.
- Holick MF (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 80, 1678–1688.
- Holick MF (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Endocrinol*, 19, 73–78.
- Holick MF (2008). Vitamin D, a D-Lightful Health perspective. *Nutr Rev*, 66, 10, 2, 182-194.
- Holick MF (2010). The Dilemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem*, 56, 5, 729-731.
- Hunt CD, Johnson LK (2007). Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr*, 86, 4, 1054–1063.
- Ireland P, Fordtran JS (1973). Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J Clin Invest*, 52, 11, 2672–2681.
- Juttman JR, Visser TJ, Buurman C, de Kam E, De Kam E, Birkenhoger. JC (1981). Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects. *BMJ*, 282, 1349-1352.
- Kayne LH, Lee SW (1990). Cytosolic free magnesium in cardiac myocytes, identification of a Mg<sup>2+</sup> influx pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 167, 1406–1412.
- Kayne LH, Lee DB (1993). Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab*, 19, 210–217.
- Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J (1992). Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *BMJ*, 305, 273-277.
- Knochel JP, Dotin LN, Hamburger RJ (1972). Pathophysiology of intense physical conditioning in a hot climate. I. Mechanisms of potassium depletion. *J Clin Invest* 51, 242–255.
- Knutsen K V, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P (2010). Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache, a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*, 28,3, 166-171.
- Kocian J, Skala I, Bakos K (1973). Calcium absorption from milk and lactose-free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance. *Digestion*, 9, 4, 317–324.
- Konrad M, Weber S (2003). Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol*, 14, 249–260.
- Kovacs CS, Kronenberg HM (1997). Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endoc Rev*, 18, 6, 832–372.
- Kovacs CS (2001). Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *J Clin Endoc Metab*, 86, 6, 2344–2348.

- Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B (1989). Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 321, 1777-1783.
- Kroll MH, Elin RJ (1985). Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem*, 31, 244–246.
- Lee JH, O’Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF (2008). Vitamin D deficiency, An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, 52, 1949-1956.
- Lindheimer MD, Richardson DA, Ehrlich EN, Katz AI (1987). Potassium homeostasis in pregnancy. *J Reprod Med*, 32, 517–522.
- Lips P, Chapuy, M.C, Dawson-Hughes, B (1999). An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int*, 9, 394–397.
- Lips P (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly, consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endoc Rev*, 22, 477–501.
- Lips P (2010). Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121, 297–300.
- MacLaughlin J, Holick MF (1985). Aging decreases the capacity of the human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *J Clin Invest*, 76, 1536-1538.
- McDonough AA, Youn JH (2005). Role of muscle in regulating extracellular K<sup>+</sup>, *Semin Nephrol*, 25, 335–342.
- McKenna MJ, Bangsbo J, Renaud J (2008). Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> disturbances and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump inactivation: Implications for fatigue. *J Appl Physiol*, 104, 288–295.
- McKenna MJ, Freaney R, Meade A, Muldowney FP (1985). Hypovitaminosis D and elevated serum alkaline phosphatase in elderly Irish people. *Am J Clin Nutr*, 41, 101-109.
- McKenna M.J (1992) Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am Med*, 93, 69–77.
- Meyer H.E, Falch, J.A., Sogaard, A.J., Hauq E (2004). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism and the association with bone mineral density in persons with Pakistani and Norwegian background living in Oslo, Norway, *Bone*, 35, 412–417.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, 20, 1807–1820.
- Moreno-Reyes R, Carpentier YA, Boelaert M, El Moumni K, Dufourny G (2009). Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity, a cross-sectional survey in healthy adults. *Euro J Nutr*, 48, 1, 31-37.
- Moussavi M, Heidarpour R, Aminorroaya A, Pournaghshband Z, Amini M (2004). Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004, *Horm Res Pediatr*, 64, 3, 144-148.

- Munns C1, Zacharin MR, Rodda CP, Batch JA, Morley R, Cranswick NE, Craig ME (2006). Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand, a consensus statement. *Med J Australia*, 185, 268–272.
- Nadler JL, Rude RK (1995). Disorders of magnesium metabolism. *Endoc Metab Clin North Am*, 24, 623–641.
- Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y (2000). Serum parathyroid hormone in healthy Japanese women in relation to serum 25-hydroxyvitamin D. *Int J Vitam Nutr Res*, 70, 287–292.
- Nguyen TQ, Maalouf NM, Sakhaee K, Moe OW (2011). Comparison of insulin action on glucose versus potassium uptake in humans. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 1533–1539.
- Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P (2010). 13Th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 103, 3-5, 204-205.
- Noronha JL, Matuschak GM (2002). Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med*, 28, 667–679.
- Ooms ME (1994). Vitamin D status and sex hormone binding globulin, determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women, osteoporosis in elderly women, Vitamin D deficiency and other risk factors (PhD thesis.). Amsterdam, 69-83.
- Özkan B, Döneray H (2008). Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri J PEDIATR SCI*, 4, 5, 38-44.
- Palmer BF (2010). A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis*, 56, 387–393.
- Parfitt AM, Chir B, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD (1982). Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 36, 1014.
- Pilz S, Kienreich K, Tomaschitz A, Lerchbaum E, Meinitzer A, März W, Zittermann A, Dekker JM (2012). Vitamin D and cardiovascular disease, update and outlook. *Scand J Clin Lab Invest*, 72, 83–91.
- Poliquin S, Joseph L, Gray-Donald K (2009). Calcium and vitamin D intakes in an adult Canadian population. *Can J Diet Pract & Res*, 70, 1, 21–27.
- Prentice A (2008). Vitamin D deficiency, a global perspective. *Nutr Rev*, 66, 153–164.
- Rafferty K, Walters G, Heaney RP (2007). Calcium fortificants: overview and strategies for improving calcium nutriture of the U.S. population. *J Food Sci*, 72, 9, R152–R158.
- Riedt CS, Broolin RE, Sherrell RM, Field MP, Shapses SA (2006). True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*, 14, 11, 1940–1948.
- Robinson JD, (1968). Regulating ion pumps to control cell volume. *J Theor Biol*, 19, 90.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine, what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 53–58.

- Rude RK (1993). Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 22, 377–395.
- Rude K.K. Olerich, M (1996). Magnesium deficiency, possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy. *Osteoporos Int*, 6, 453-461.
- Ryan MF, Barbour H (1998). Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem*, 35, 449–459.
- Ryan MF (1991). The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem*, 28, 19–26.
- Salamone LM, Dallal GE, Zantos D, Makrauer F, Dawson-Hughes B (1994). Contributions of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 58, 80-86.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000). Magnesium, An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*, 294, 1–26.
- Schoner W (1971). Active transport of Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> through animal cell membranes. *Angew. Chem, (Eng)* 10, 882-889.
- Searing DA, Leung DYM (2010). Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am*, 30, 397-409.
- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* (1992). 120, 5, 733–739.
- Spencer H, Lewin I, Fowler J, Samachson J (1969). Influence of dietary calcium intake on Ca<sup>47</sup> absorption in man. *Am J Med*, 46, 2, 197–205.
- Stamp TCB, Round JM (1974). Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, *Nature*, 247, 563-565.
- Thayyil S, Kempley ST, Sinha A (2008). Can early-onset nonoliguric hyperkalemia be predicted in extremely premature infants? *Am J Perinatol*, 25, 129–133.
- Tsiaras WG, Weinstock MA (2011). Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*, 91, 115–124.
- Tuck SP, Datta HK (2007). Osteoporosis in the aging male, treatment options. *Clin Int Aging*, 2, 4, 521–536.
- Van der Meer, I, Karamali, N.S, Boeke, A.J (2006) High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands, *Am J Clin Nutr*, 84, 350–353.
- Van Schoor NM, Lips P (2011). Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25, 671–680.
- Velázquez H, Ellison DH, Wright FS (1987). Chloride-dependent potassium secretion in early and late renal distal tubules. *Am J Physiol*, 253, F555–F562.
- Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV (1991). Subclinical vitamin D deficiency in post-menopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 72, 628-634.



- Vogeser M (2010). Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *J Steroid Biochem Mol Biol*, 121, 565–573.
- Weaver C, Heaney R (2006). Food sources, supplements, and bioavailability. In 'Calcium in Human Health.' Weaver C, Heaney R, editors. Totowa, NJ, Humana Press, pp, 129–144.
- Webb AR, Holick MF (1988). The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. *Ann Rev Nutr*, 8, 375-99.
- Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF (1990). An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr*, 51, 1075-1081.
- Whang R, Oei TO, Aikawa JK, Watanabe A, Vannatta J, Fryer A, Markanich M (1984). Predictors of clinical hypo-magnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. *Arch Intern Med*, 144, 1794–1796.
- Williams ME, Gervino EV, Rosa RM, Landsberg L, Young JB, Silva P, Epstein FH (1985) Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med*, 312, 823–827.
- Woda CB, Miyawaki N, Ramalakshmi S, Ramkumar M, Rojas R, Zamilowicz B, Kleyman TR, Satlin LM (2003). Ontogeny of flow-stimulated potassium secretion in rabbit cortical collecting duct: Functional and molecular aspects. *Am J Physiol Renal Physiol*, 285, F629–F639.
- Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr (1983) A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalised patients. *Am J Clin Pathol*, 79, 348–352.
- Xue Y, Fleet JC (2009) Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology*, 136, 4, 1317–1327.
- Young DS (1997). *Effects Of Preanalytical Variables On Clinical Laboratory Tests*. 2nd Ed. Washington, AACC.
- Yu AS (2001). Evolving concepts in epithelial magnesium transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 10, 649–53.
- Zittermann A (2003). Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 89, 552-572.

## ÖZGEÇMİŞ

Van'nın Muradiye ilçesinde 24.07.1986 tarihinde doğdu. Çocukluğu Van'nın Muradiye ilçesinde geçti. İlk ve orta öğrenimini Van Muradiye tamamladıktan sonra Van Atatürk Lisesi'nden mezun oldu. Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memurluğu bölümünden 2008 yılında mezun oldu. Ayrıca Adalet meslek Yüksekokulu önlisans programını da bitirdi. 2007 yılında çalışma hayatına başlamış DHMİ Kars Hava Limanı'nda çalıştı. Lisans mezuniyetinden 2009 yılında Van Devlet Hastanesine Sağlık Memuru olarak atandı. Halen Van Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışmaktadır. Şuan aktif olarak Bölge KBRN (Kimyasal, Biyolojik, Radyolojik ve Nükleer) koordinatörü görevini yapmaktadır. Evli ve 3 çocuk babasıdır.

## EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı.

	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
Versiyon No :11	Yayın Tarihi: 01.11.2014	Revizyon No :01	Revizyon Tarihi: 01.11.2014	Sayfa sayısı :1/1

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Van Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran 18-85 yaş aralığındaki bölge kadınların son 5 yıllık D vitamini düzeyinin saptanması"		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Süphan Mahallesi Hava Yolu Kavşağı 1. Kilometre Galericiiler Sitesi Karşısı C/Blok 4.Kat. No:128 / VAN	
	TELEFON	0(432) 215 7601 Dahili 5666	
	FAKS	0(432) 212 1954	
	E-POSTA	Vaneah.etikkurulu@saglik.gov.tr	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Ümit GÜNEŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Sağlık Memuru			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:

İmza:

*Van Eğt. ve Arast. Hast.*  
*Uzm. Dr. Esat KILIÇ*  
*Dip. Tes. No: 114831*  
*Biyokimya Uzmanı*

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



## Ek 2. Orijinallik Raporu.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU	
Tarih: 30/01/2018	
Tez Başlığı / Konusu: Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesine Başvuran 18-35 Yaş Aralığındaki Bölge Kadınların Son 5 Yıllık D Vitamini Düzeyinin Saptanması	
Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 27 sayfalık kısmına ilişkin, ...25/ 01/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin..intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 8.. ( sekiz) dir. Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir: - Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, -Tezden çıkan yayımlar hariç, - 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)	
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.	
Gereğini bilgilerinize arz ederim.	
Tarih ve İmza 30/01/2018	
Adı Soyadı : Ümit GÜNEŞ Öğrenci No : 12930310032 Anabilim Dalı : Biyokimya Programı : Veteriner :Y.Lisans X Doktora <input type="checkbox"/>	
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Prof. Dr. Nihat Mert (Unvan, Ad Soyad, İmza)	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)