

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE YETERSİZLİĞİ OLAN
PREMENOPAZAL KADINLARDA YAŞAM KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülçin CENGİZ ECEMİŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşegül ATMACA

SAMSUN - 2012

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
Tablo ve Şekil Listesi	III
Özet	IV
Abstract	V
1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1 Vitamin D	3
2.2 Vitamin D Sentez ve Metabolizması	3
2.3 Vitamin D Katabolizması	7
2.4 Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler	7
2.4.1 Güneş Koruyucular	7
2.4.2 Enlem ve Mevsimsel Değişiklikler	8
2.4.3 Atmosferin Özellikleri	8
2.4.4 Bulutlardaki Katmanlar ve Bulut Yüksekliği	8
2.4.5 Güneş Zirve Açısı (GZA)	8
2.4.6 Melanin	8
2.4.7 Yaşlanma	9
2.4.8 Obezite	9
2.4.9 Giyinme Şekli	9
2.5 Vitamin D Kaynakları	9
2.6 Vitamin D'nin Etki Mekanizması	10
2.7 Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri	11
2.7.1 Kemik üzerine etkisi	11
2.7.2 Barsaklar Üzerine Etkisi	11
2.7.3 Böbrekler Üzerine Etkisi	11
2.7.4 Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri	12
2.7.5 Vitamin D ve Endokrin Sistem	13
2.7.6 Vitamin D'nin Diğer Dokulardaki Etkileri	13
2.7.6.1 Vitamin D-Kanser	13
2.7.6.2 Vitamin D-İmmün Sistem	14
2.7.6.3 Vitamin D-Kardiyovasküler Hastalıklar	15

2.7.6.4 Vitamin D-Diyabet	15
2.7.6.5 Vitamin D-Ağrı Sendromları	15
2.7.6.6 Vitamin D-Kognitif Durum	16
2.8 Vitamin D Eksikliği ve Yetersizliği	17
2.8.1 Vitamin D Eksikliğinin Nedenleri	18
2.9 Vitamin D ve Yaşam Kalitesi	19
2.10 Genel Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi Kavramı (GSBYKK)	19
2.10.1 Kısa Form (Short Form) (SF-36) Anketi	20
3-MATERYAL-METOD	23
3.1 SF-36 alt ölçek skorlaması	25
3.1.2 SF-36 ham skala puanının hesaplanması	27
3.2 İstatistiksel Analizler	27
4- BULGULAR	29
5-TARTIŞMA	36
6-KAYNAKLAR	43
7-Ekler	50
Ek 1: Beck Depresyon Ölçeği	50
Ek 2: SF 36	51

Tablo ve Şekil Listesi:	Sayfa No
Tablo I. Vitamin D eksikliğinin nedenleri	18
Tablo II. SF 36'nın alt ölçeklerinin puanlanmasının anlamı	21
Tablo III. SF-36' da alt ölçeklerin hesaplanması için ortalamaya alınan sorular	26
Tablo IV. SF-36 skora anahtarı	26
Tablo V. Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu	27
Tablo VI. Gruplar arası Ca, P, PTH değerleri ile SF-36 anketinin ölçek puanlarının karşılaştırılması	29
Tablo VII. Grupların ikişerli karşılaştırılması	31
Tablo VIII. Vitamin D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda tertiller arasındaki farklar	34
Tablo IX. Vitamin D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda PTH değerlerine göre farklılık	35
Tablo X. Kırıkların önlenmesi için gerekli optimal 25(OH)D düzeyleri ve bunun sağlanabilmesi için gerekli olan vitamin D ₃ dozları	37
Şekil 1. Vitamin D sentez ve metabolizması ve Ca homeostazının regülasyonu	6
Şekil 2. Fiziksel ve Mental komponent skorlarının ölçekleri	25
Şekil 3: 25(OH)D düzeyine göre SF-36 ölçek puanları	30
Şekil 4. 25(OH)D düzeyi<30 ng/ml olan hastalarda Vitamin D düzeyi ile Fiziksel komponent skoru arasındaki ilişki	32
Şekil 5. 25(OH)D düzeyi<30 ng/ml olan hastalarda Vitamin D düzeyi ile Fiziksel fonksiyon arasındaki ilişki	32
Şekil 6. 25(OH)D düzeyi<30 ng/ml olan hastalarda Vitamin D düzeyi ile Fiziksel rol güçlüğü arasındaki ilişki	33

ÖZET

Bu çalışmada vitamin D eksikliği, vitamin D yetersizliği olan ve vitamin D düzeyleri normal olan premenopozal kadınlarda yaşam kalitesinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya halsizlik, kronik yorgunluk, kemik, kas ve yaygın vücut ağrısı şikayetleri ile başvuran premenopozal kadın hastalar alınmış ve vitamin D düzeyine göre; 20 ng/ml'den düşük olanlar 'vitamin D eksikliği' (grup 1, 30 hasta), 21-29 ng/ml arası olanlar 'vitamin D yetersizliği' (grup 2, 30 hasta) ve vitamin D düzeyi ≥ 30 ng/ml olanlar ise 'kontrol grubu' (grup 3, 20 gönüllü) olarak kabul edilmiştir. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kısa form-36 anketi (SF-36) uygulanmıştır. SF-36'nın yüksek skorları yaşam kalitesindeki iyilikle ilişkilidir. Depresyon, Tiroid hastalığı, Diabetes Mellitus, Obezite, Böbrek ve karaciğer hastlıkları olan veya diğer kronik hastalıkları olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan kadınlar arasında SF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan kadınlar arasında fiziksel komponent skoru ($p=0,025$), mental komponent skoru ($p=0,025$) ve enerji ve canlılık ($p=0,02$) parametreleri açısından anlamlı fark saptandı. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirilip (toplam 60 hasta) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SF-36'nın fiziksel komponent skoru ($p=0,002$), mental komponent skoru ($p=0,01$), fiziksel fonksiyon ($p=0,0002$), sosyal fonksiyon ($p=0,04$) ile enerji ve canlılık parametreleri açısından ($p=0,01$) farklılık saptandı. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirildiğinde (toplam 60 hasta); Vitamin D'nin fiziksel komponent skoru ($p=0,02$ $r=0,3$), fiziksel fonksiyon ($p=0,001$ $r=0,4$), fiziksel rol güçlüğü ($p=0,03$ $r=0,3$) ve ile pozitif yönde, PTH ile ($p=0,02$ $r=-0,3$) negatif yönde anlamlı ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç olarak; vitamin D durumu başka kronik hastalığı olmayan premenopozal kadınlarda yaşam kalitesini yetersizlik düzeyinde bile etkilemektedir. Yaşam kalitesinin hem fiziksel hem de mental komponentlerinde bozukluk görülürken, fiziksel komponentindeki bozukluk daha fazladır. Bu çalışma premenopozal kadınlarda Vitamin D düzeyine göre yaşam kalitesini değerlendiren ilk çalışmadır ve sonucu itibarıyla günlük klinik pratikte özellikle non-spesifik şikayetleri olan premenopozal kadınların değerlendirilmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: vitamin D eksikliği, vitamin D yetersizliği, yaşam kalitesi, kısa form-36, premenopozal kadın

ABSTRACT

The aim of this study was to compare quality of life among premenopausal women with vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency.

Premenopausal women with chronic fatigue, myalgia and nonspecific body pain were divided according to their vitamin D levels: ≤ 20 ng/ml (vitamin D deficient, n=30), 21-29 ng/ml (vitamin D insufficient, n=30) and ≥ 30 ng/ml (vitamin D sufficient, n=20). The groups were compared regarding the scales of short form-36 (SF-36). Higher scores in SF-36 were associated with better quality of life. Women with depression, thyroid disorders, diabetes mellitus, obesity, renal and hepatic disorders and other chronic diseases were excluded.

Women with vitamin D deficiency had lower physical function scores than women with vitamin D insufficiency ($p=0.001$). Women with vitamin D insufficiency had lower physical component ($p=0.025$), mental component ($p=0.025$) and vitality ($p=0.02$) scores than women with vitamin D sufficiency. When women with vitamin D deficiency and insufficiency were combined (n=60) and compared with vitamin D sufficiency group, they had lower physical component ($p=0.002$), mental component ($p=0.01$), physical function ($p=0.0002$), social function ($p=0.04$) and vitality ($p=0.01$) scores. Vitamin D levels were positively correlated with physical component ($r=0.3$), physical function ($r=0.4$) and role physical ($r=0.3$) scores.

Vitamin D status affects quality of life in premenopausal women without other chronic disorders even in the insufficiency level. Impairment in quality of life is seen in both physical and mental components, but physical component seems to be more affected. This study is the first study evaluating quality of life in premenopausal women according to vitamin D status and the results may have an impact on daily clinical practice, especially when evaluating premenopausal women with nonspecific symptoms.

Key Words: vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, quality of life, short form-36, Premenopausal women

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (1). Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (2). Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (3,4).

Sağlıklı popülasyondaki serum 25-hidroksi vitamin D'nin [25(OH)D] optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Serum 25(OH)D konsantrasyonu, paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonu ile ters ilişkilidir. Bazı araştırmacılar, PTH'nın plato seviyelerini baskılamak için gerekli olan 25(OH)D konsantrasyonu ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu biyokimyasal kriter olarak kullanarak optimal vitamin D düzeyi belirlemişlerdir (3).

Vitamin D'nin sağlığa yararlı etkileri için dolaşımdaki 25(OH)D seviyesinin 30 ng/ml (75 nmol/L) üzerinde olması gerekir. Bu nedenle uzmanlar 25(OH)D <20 ng/ml'yi "*vitamin D eksikliği*", 21-29 ng/dl'yi "*vitamin D yetersizliği*" olarak kabul etmişlerdir (3,5-8). Aynı şekilde 2011 Endokrin Topluluğu Klinik Pratik Kılavuzunda vitamin D eksikliği için 25(OH)D <20 ng/ml ve yetersizliği için 21-29 ng/ml olarak kabul edilmiştir (9).

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği tüm yaş gruplarında birtakım patolojik durumlarla ilişkilidir (8). Klasik olarak vitamin D eksikliği erişkinlerde defektif mineralizasyona bağlı ağrılı bir durum olan osteomalazi ve iskelet sisteminde fragilite ve kırıklara neden olan osteoporozu yol açabilir. Kas kuvvetinin sürdürülmesinde önemlidir. Ayrıca çok çeşitli hücrelerde hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun regülasyonunda önemli rol oynar (3). Vitamin D eksikliğinin erişkinlerdeki semptom ve bulguları sinsi veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanısı atlanabilir ve tedavisi eksik kalır. (8)

Vitamin D eksikliğinde bazı sebeplerle kişinin günlük fonksiyonları ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Literatürde vitamin D eksikliğinin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar ya kronik böbrek yetmezliğine bağlı vitamin D eksikliği/yetersizliği olan ya da postmenopozal osteoporozu olan hastalarda yapılmıştır. Sekonder bir neden olmaksızın vitamin D eksikliği ve özellikle

vitamin D yetersizliği olan premenopozal kadınlarda yaşam kalitesiyle ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda vitamin D eksikliği, vitamin D yetersizliği olan ve vitamin D düzeyleri normal olan kişilerde yaşam kalitesinin karşılaştırılması amaçlanmış olup, özellikle vitamin D yetersizliğinin yaşam kalitesine etkisi olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 Vitamin D

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (1).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Aktif vitamin D'nin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyonlarla olur. Vitamin D daha sonra kanla kalsiyum homeostazının düzenlendiği hedef dokulara taşınır (2). Vitamin D eksikliği bebek ve çocuklarda defektif kemik formasyonu ile karakterize olan raşitizme yol açar. Erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir, ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açabilir (3). Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (3,4).

2.2 Vitamin D Sentez ve Metabolizması

Vitamin D (kalsiferol) terimi iki sekosteroidi işaret eder; vitamin $D_2 = 25(OH)D_2$ (bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol) ve vitamin $D_3 = 25(OH)D_3$ (hayvansal kökenli kolekalsiferol). İkisi de doğal olarak oluşan sterol prekürsörlerinin fotolizinden oluşur (10). Vitamin D_3 , deride yüksek konsantrasyonda bulunan kolesterolün bir prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolde üretilir (10). İnsan vücudunda sadece D_3 vitamini sentezlenir. Bitkisel kökenli D_2 vitamini (ergokalsiferol) mor ötesi ışınlar aracılığı ile bitkilerin yapraklarında sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır, hem de sentetik olarak üretilebilir (11). Vitamin D_2 ve D_3 yan zincirlerinde değişiklikler göstermektedir: Vitamin D_2 , 24. karbonunda bir metil grubu taşır ve 22. ve 23. karbonlar arasında çift bağ bulunur. Bu özellikler, vitamin D_3 ile karşılaştırıldığında, vitamin D_2 'nin metabolizmasını farklılaştırır. Bununla beraber her ikisi de 25-hidroksi vitamin D ve 1,25-dihidroksi vitamin D [$1,25(OH)_2D$]’ye dönüşür. (10). Eskiden vitamin D_2 'nin etki potansiyelinin vitamin D_3 'ün 1/3'ünden daha az olduğu düşünülürken, son çalışmalarda vitamin D_2 ile vitamin D_3 'ün, $25(OH)D$ ve $1,25(OH)_2D$ üzerinde eşit düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (12-14).

İnsan vücudunda bulunan vitamin D'nin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir (7, 15). 290–310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterolün (pro D₃ vitamini) nonenzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D₃ sentezlenir (16). Previtamin D₃'ün oluşumu hızlıdır ve solar ve ultraviyole ışınlar maruz kalındığında saatler içinde maksimum düzeye erişir. Epidermal pigmentasyonun derecesi, derinin yaşı ve maruziyetin yoğunluğu maksimum previtamin D₃ düzeyine erişmek için gerekli zamanı etkiler fakat maksimum düzeyi artırmaz (10). Previtamin D₃ doğası gereği stabil değildir ve nonenzimatik termal izomerizasyon ile ciltte vitamin D₃'e dönüşür (7,16). Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlar gerek yoktur. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden previtamin D₃'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım inaktif fotoliz yan ürünleri meydana gelir. Bir kere deride previtamin D₃ oluştuğu zaman ya vitamin D₃'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (10,17).

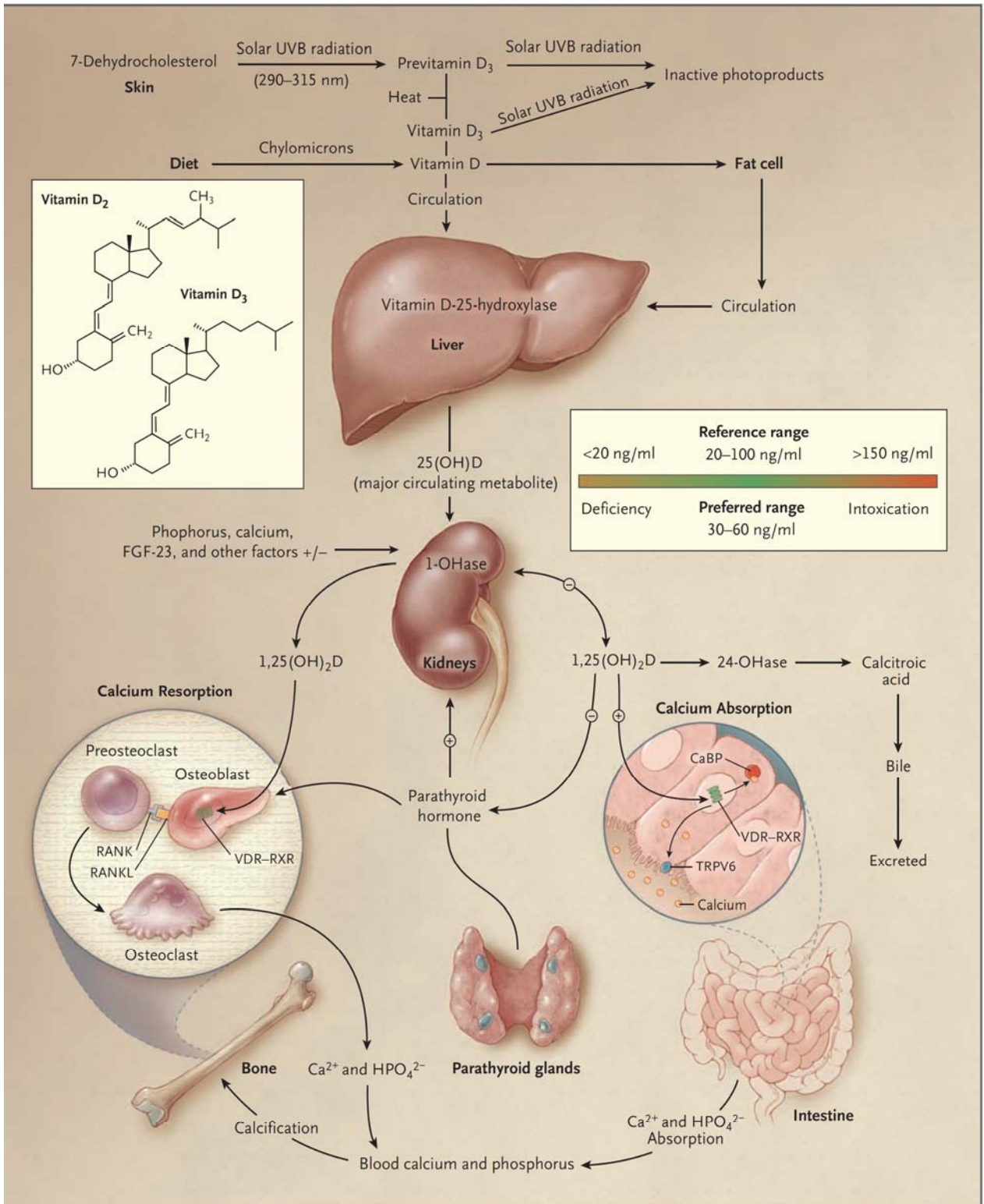
Deride yapılan D₃ vitamini lenfatiklerle absorbe edilerek dolaşıma girer ve karaciğerde üretilen vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır (3,14). Vitamin D'nin büyük bölümü şilomikronlar içinde lenfatiklere geçerken önemli bir kısmı da doğrudan portal sistemden emilir. Lümen içinde yağın varlığı vitamin D emilimini azaltır. 25(OH)D ve kalsitriol portal sistemden emilirler ve lümendeki yağ miktarından daha az etkilenirler. Hayvansal besinlerden alınan D₃ vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D₂ vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (10).

DBP'nin 25(OH)D'ye olan afinitesi, vitamin D ve 1,25(OH)₂ D'den daha fazladır. Dolaşımdaki 25(OH)D'nin ve 24,25(OH)₂D'nin %88'i DBP'e bağlanırken %0,03'ü serbesttir, geri kalanı albümine bağlanır. 1,25(OH)₂D'nin %85'i DBP'e bağlanırken %0,4'ü serbesttir, geri kalanı albümine bağlanır (10,14). Yani DBP, 25(OH)D ve 24,25(OH)₂D'yi, 1,25(OH)₂D'yi bağladığından 30 kat daha fazla afinite ile bağlar. DBP'nin konsantrasyonu vitamin D metabolitlerinin total konsantrasyonundan yaklaşık 50 kat daha fazladır. DBP düzeyleri karaciğer hastalığında ve nefrotik sendromda azalır, gebelik ve östrojen alımında artar, fakat vitamin D yetersizliği ya da fazlalığı durumlarından etkilenmez. Gebelik DBP düzeylerini arttırarak, metabolitlerinin DBP'e bağlanmalarını etkileyerek ve 1,25(OH)₂D üretimini arttırarak, hem total hem de serbest konsantrasyonların artmasına neden olur. Vitamin D metabolitleri DBP'e aynı bölgeden bağlanmaktadır ve bu bölgenin bir metabolitle

doygunluğa ulaşması diğer metabolitlerin bağlanamamasına neden olur. Bu durum vitamin D toksisitesinde önemli bir noktadır, çünkü bu durumda yüksek konsantrasyonda olan 25(OH)D genelde normal düzeyde olan 1,25(OH)₂D'yi bağlı bulunduğu proteinden ayırır ve 1,25(OH)₂D'nin kandaki serbest ve aktif konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bu durum kısmen de olsa 1,25(OH)₂D düzeyleri normal olan hastalarda vitamin D intoksikasyonuna işaret eden hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi açıklamaktadır (10).

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen vitamin D, mitokondri ve mikrozoamlarda bulunan sitokrom P-450 benzeri enzimler (CYP2R1, CYP2D11 ve CYP2D25) ile 25-hidroksilasyona uğrayarak 25(OH)D'ye (kalsidiol) dönüşür (14). Bu yol, ürünün feedback inhibisyonu ile denetlenir (2). Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Diyetle alım ya da endojen vitamin D sentez artışı, serum 25(OH)D düzeylerini yükseltir (2). Oral vitamin D'nin şilomikron ve lipoproteinlerle birlikte taşınması, endojen senteze veya parenteral alımına kıyasla, karaciğere daha hızlı dağılımına imkan verir. Bu durum vitamin D'nin oral alımı ile parenteral veya endojen senteze kıyasla plazma 25(OH)D düzeyinde daha hızlı ama daha az kalıcı bir yüksekliğe neden olur (18). 25(OH)D düzeyi vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. Yarı ömrü yaklaşık 21 gündür ve genellikle hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃ 'ün ikisini birden yansıtmaktadır (2,14). Vitamin D sentez ve metabolizması Şekil 1'de özetlenmiştir.

Kalsidiol, DBP'e bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz (CYP27B1) olarak adlandırılan enzim ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşür (19). Bu basamak sıkı sıkıya düzenlenmeye tabi olup aktif hormonun üretilmesinde hız sınırlayıcı basamaktır. CYP27B1 enzimini sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları vitamin D bağımlı raşitizm tip 1'den sorumludur (20). Renal tübüler hücrelerde bulunan 24- α -hidroksilaz enzimi ile inaktif metabolit olan 24,25 (OH)₂D oluşur (21). 24 hidroksilaz vücutta yaygın olarak bulunsa da 1 α -hidroksilaz daha sınırlı bölgelerde bulunur. Esas olarak böbrek, epidermis, plasenta, kemik, makrofajlar ve prostatta bulunur; fakat meme, akciğer ve beyin gibi bazı başka dokularda da düşük düzeylerde gösterilmiştir (10).



Şekil 1. Vitamin D sentez ve metabolizması ve Ca homeostazının regülasyonu (15)

Paratiroid hormon (PTH) ve hipofosfatemi, 1α -hidroksilazı aktive ederken kalsiyum ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe eder (14). Osteositler ve osteoblastlar tarafından yapılan fibroblast growth faktör-23 (FGF-23), 1α -hidroksilazın mRNA ekspresyonunu inhibe eder. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, fosfatürük hormon olan FGF-23'ü stimüle eder. FGF-23, renal fosfat reabsorbsiyonunu azaltır. Böylece $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin uyardığı gastrointestinal sistemden artmış fosfat absorpsiyonu dengelenmiş olur (22). Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu vitamin D' nin biyolojik olarak en aktif şekli $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitaminidir. Bu madde 'kalsitriol' olarak da bilinir (19). Serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ konsantrasyonu 40-60 pg/ml (15-65 pmol/L)'dir ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 4-6 saattir. $25(\text{OH})\text{D}$ konsantrasyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ etki yönünden $25(\text{OH})\text{D}$ 'den 100 kat daha güçlüdür (19,20,23,24).

2.3 Vitamin D Katabolizması

Vitamin D'nin katabolizması, hem karaciğer hem de böbrekte 24-hidroksilasyon ile olur. $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ise 24-hidroksilasyonla "kalsitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır (17).

2.4 Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler

Tüm vücut hafif eritemli olacak kadar yeterli güneş ışığına maruz kaldığında, kan vitamin D düzeyindeki artış miktarı yaklaşık olarak oral 10,000-25,000 IU (1 IU= 0,025 µg) vitamin D alımına eşdeğerdir. Sadece cilt irradyasyonu, gerekli miktarda vitamin D₃ üretemeyecek yetersizlikte ise iskelette mineralizasyon defektlerinin gelişmesini önlemek amacıyla diyetle destek gerekir. Süt ve bazı tahıl ürünlerinin kristalize vitamin D₂ ile veya vitamin D₃ ile zenginleştirilmesi raşitizm ve osteomalaziye önleyebilir (20). Plazma $25(\text{OH})\text{D}$ seviyeleri; değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, bölgesel hava durumu ve enlem) ve bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) ile değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörlerine (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) bağlıdır (23).

2.4.1 Güneş Koruyucular

Güneş kremleri ultraviyole-A (UVA) ışınlarının ve bazı ultraviyole-B (UVB) ışınlarının (321-400 nm) cilt tarafından absorbe olmasını engeller. Koruma faktörü 8 olan bir güneş kremi ile cildin previtamin D₃ üretimi %95'in üzerinde azalır, 15 koruma faktörlü bir güneş kremi uygulanması cildin UVB ışınlarının % 99'unu absorbe eder ve vitamin D₃ üretimini % 99 azaltır (22,24).

2.4.2 Enlem ve Mevsimsel Değişiklikler

Vitamin D düzeyi organizmada kuzey yarım kürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla vitamin D sentezlenmektedir (25).

2.4.3 Atmosferin Özellikleri

Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası ilkbaharda maksimum miktarda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde % 10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (25).

2.4.4 Bulutlardaki Katmanlar ve Bulut Yüksekliği

Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir(25).

2.4.5 Güneş Zirve Açısı (GZA)

Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısı olup, dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güneş ışınları ile yeryüzünün pozisyon değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda GZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batış veya doğuş pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan geçerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar GZA'sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemde bulunurken, geniş GZA ise kışın, erken öğleden önce, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır (25).

2.4.6 Melanin

Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D₃ sentezlettiren UV ışınlarını absorbe eder. Ciltteki melanin ultraviyole ışınları için 7-dehidrokolesterolle yarışır ve böylece vitamin D₃ sentezini sınırlayabilir (20). Koyu renkli insanların ciltteki melanin içeriğinin yüksek olması doğal bir güneş koruyucudur. Bu nedenle koyu tenlilerin aynı miktarda vitamin D

sentezi için daha uzun süre (10-50 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (24).

2.4.7 Yaşlanma

Yaşla birlikte vitamin D prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün azalması nedeniyle cildin vitamin D₃ üretim kapasitesi yaşlanma ile azalır. Bu kapasite 70 yaşından sonra 4 kattan daha fazla bir azalma gösterir (5,20).

2.4.8 Obezite

Vitamin D eksikliği obezite ile ilişkilidir. Vitamin D yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağında depolanır. Normal kilolu bireylerde vitamin D'nin vücut yağında depolanma yeteneği ciltte vitamin D üretimi için güneş ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücuda vitamin D sağlar (5,24). Bununla birlikte vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olan obez çocuk ve erişkinlerde vitamin D'nin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır (24). Bir çalışmada obez erişkinler normal kilolu sağlıklı erişkinlerle aynı miktarda UVB ışınına maruz bırakılıp normal kilolu erişkinlerle karşılaştırıldığında kan vitamin D seviyelerini yalnızca %45 kadar yükseltebilmişlerdir. Bu nedenle obez çocuk ve erişkinlerde 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml üzerinde olmasını sağlamak için normal kilolu bireylere göre en az iki kat vitamin D miktarı gerekir (26).

2.4.9 Giyinme Şekli

Güneş koruyucu kullanımı, giyinme, koyu cilt pigmentasyonu, yaş ve enlem UV maruziyetini etkilediği için previtamin D₃ sentezini azalttığı bilinmektedir. Giyim cilt yüzeyine UV maruziyetini azaltan önemli bir koruyucu tabakadır (27).

2.5 Vitamin D Kaynakları

Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi vitamin D yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez. En önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen vitamin D'dir. Anne sütündeki vitamin D ise 10-60 IU/L düzeyindedir (17).

2.6 Vitamin D'nin Etki Mekanizması

Vitamin D metabolitlerinin esas fonksiyonu PTH ile birlikte kalsiyum ve fosfor homeostazının düzenlenmesidir. Barsaklar, böbrekler ve kemik bu düzenlenmede esas hedef organlardır (10). Böbrek ve plasenta tarafından üretilen $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, vitamin D'nin en önemli metabolitidir. DBP'e bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır, burada serbest formu hücrelerce alınarak spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D reseptörü (VDR), steroid retinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süper familyasındandır. VDR'nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik kompleks (RXR-VDR) vitamin D cevap elementleri denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyararak çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar (20). Bu şekilde kalsiyum kanallarının ekspresyonunun artması hücreye daha fazla kalsiyumun girişine ve kalbindin aracılığı ile dolaşıma kalsiyum translokasyonuna izin verir (16). Aktive olmuş VDR, barsaklarda kalsiyum-bağlayıcı protein sentezini uyarır ve ayrıca fosfor absorpsiyonunu artırır (16). Kemikte ise osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır (20).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin hedef dokularda non-nükleer etkileri de olabilir; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kalsiyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intraselüler kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi, PTH'nin etkisi ile sinerjistikdir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumunda rolü halen belli değildir (20).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır (24). Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu henüz bilinmemektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin-1 (IL-1) üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL-2 ve immunglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme kansinomları,

melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25(OH)₂D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)₂D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormona karşı proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır (20).

2.7 Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri

2.7.1 Kemik Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂D'nin kemikte çok sayıda etkisi vardır. Kemik matriksinde Tip 1 kollajenin sentezini azaltırken, osteokalsinin sentezini artırır. İn vitro monosit-makrofaj kök hücre prekürsörlerinden osteoklast farklılaşmasını uyarır (14). Vitamin D gıdalarla kalsiyum alınmadığında bile kan kalsiyumunun normal sınırlarda kalmasını sağlar. Bunu PTH ile birlikte kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile sağlar (11). Matür osteoklastlarda ne PTH, ne de 1,25(OH)₂D reseptörü vardır. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde nükleer faktör kappa'nın reseptör aktivatörü (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-RANK) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı (RANKL) immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (20,24) Matür osteoklastlar hidroklorik asit ve kollajenaz salgılayarak kemikten kalsiyum ve fosforun dolaşıma geçmesini sağlar. Vitamin D kalsiyum ve fosforun fizyolojik sınırlar içerisinde kalmasını sağlayarak kemik mineralizasyonunu, metabolik fonksiyonları ve nöromusküler iletimi destekler (24).

2.7.2 Barsaklar Üzerine Etkisi

Barsaklarda 1,25(OH)₂D'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır (20). Vitamin D yokluğunda ince barsaktan diyetdeki kalsiyumun % 10-15'i, fosforun yaklaşık %60'ı emilir. Vitamin D düzeyi yeterli bireylerde ise kalsiyum emilimi ortalama %30'dur ve bu oran büyüme, laktasyon, gebelik esnasında %80'e kadar çıkar (28,24) Fosfor emilimi ise %80'e çıkar (15).

2.7.3 Böbrekler Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂D'nin renal epitelyumdan kalsiyum ve fosfor transportunu nasıl düzenlediği açık değildir. 25(OH)D böbrek tübüllerinden akut dönemde kalsiyum ve fosfor

reabsorbsiyonunu arttırmada 1,25(OH)₂D'den daha etkili olabilir. İn vivo çalışmaların sonuçları, 1,25(OH)₂D'nin başta PTH olmak üzere diğer hormonlar üzerindeki karmaşık etkilerinin, böbreklerde kalsiyum ve fosfor tutulması üzerinde, diğer vitamin D metabolitlerine göre daha önemli olduğu yönündedir (10).

2.7.4 Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Vitamin D eksikliği kas zayıflığı ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliğinde kas kontraksiyonu ve relaksasyonu bozulur. Bu durum mineral düzeylerinden bağımsız olarak vitamin D replasmanı ile düzelir (29) Erişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporozu neden olarak kırık riskini artırır. Yaşlılarda düşük serum vitamin D seviyeleri, farklı çalışmalarda bulgular çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir. Vitamin D tedavisi proksimal kas gücünü artırır, böylece düşme riski azalır (8). Günlük 700 IU'den az vitamin D dozu veya 24 ng/ml (60 nmol/L)'nin altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonunun 65 yaş ve üzeri kişilerde düşmeleri azaltmadığı gösterilmiştir. Günlük 700-1000 IU vitamin D dozuyla veya serum 25(OH)D konsantrasyonunun 24-38 ng/ml (60-95 nmol/L) arasında olması sağlandığında düşme riski %19 olarak azaltılabilmektedir (30). Günlük vitamin D alımı kalça ve vertebra dışı kırıkların sıklığının azaltılmasında önemlidir. Klinik araştırmalar düşmenin önlenmesi için istenen 25(OH)D düzeyinin 60-95 nmol/l düzeyinde ve günlük vitamin D alımının en az 700 IU olmasını önermişlerdir. Altmış beş yaş üzerinde düşme ve vertebra dışı kırıkları önlenmesi için 25(OH)D'nin en az 75 nmol/l (30ng/ml) olması ve günlük en az 1000 IU vitamin D alımı önerilmektedir (31). Nonspesifik kas-iskelet ağrısı olan hastaların %93'ünde vitamin D eksikliği bulunmuştur. Bu çalışmada 30 yaş altındaki hastaların %100'ünde vitamin D eksikliği görülmüş ve %55'inde ciddi eksiklik bulunmuştur (32). Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinde hastaların %94'ünde kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı görülmüştür. Vitamin D eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması kalsidiolün kastaki VDR'lerine bağlanması ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliğinde VDR'ler ve kalsidiolün bağlanma bölgeleri azalır. Bu nedenle kas gücünün sağlanmasında kalsidiol kalsitriolden daha önemlidir (33). Yetersiz vitamin D sebebiyle artmış kırık riski sadece kemik mineral dansitesinin azalmasından kaynaklanmaz, aynı zamanda kas güçsüzlüğü, kas-iskelet ağrısı ve düşme riskinin artmasına bağlı düşmeyle ilgili kırıkların artmasından kaynaklanmaktadır (28). Vitamin D eksikliği nedeniyle oluşan kas zayıflığı belirgin olarak proksimal kas gruplarında görülür. Bacaklarda ağırlık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma gibi

bulgularla kendini gösterir. Semptomlar destek tedavisi ile geriye dönüşümlüdür (19). Vitamin D eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin yük taşıyan antigravite kaslarını etkilemektedir. Yaşlılarda düşük serum 25(OH)D konsantrasyonu ile düşmeler arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği olan yaşlılarda vitamin D suplemantasyonunun kas gücünü, yürüme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdığı, düşmeleri ve vertebra dışı kırıkları azalttığı gösterilmiştir (28). Vitamin D eksikliğine bağlı olarak kemikte biyokimyasal değişiklikler gelişmeden önce kas fonksiyonlarında şiddetli bozukluk geliştiği gözlenmiştir (34).

2.7.5 Vitamin D ve Endokrin Sistem

Paratiroid bezinde plazma kalsiyum düzeyini algılayan proteinler bulunur. Kalsiyum düzeyinde hafif bir azalma bile olsa bu protein sistemi G protein sistemi ile birleşerek PTH salınımını uyarır (11). PTH osteoblast ve proksimal tübülüs hücrelerini uyararak kemikten kalsiyum ve fosfor salınımını, böbrekten kalsiyum tutulumunu artırırken, fosforun geri emilimini baskılar. PTH böbreklerde hipofosfatemik etkisi ile ya da doğrudan 1α -hidroksilaz enzimini uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını artırır. Vitamin D'nin artışı ile ince barsaktan kalsiyum emilimi artar, kemik yıkımında artma olur. Kan kalsiyumu, kalsiyum algılayıcı sistemin eşik değerini aştığında tiroid bezi C-hücrelerinden kalsitonin salınımı artar. Kalsitonin etkisi ile kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu bloke olur ve böbreklerden kalsiyum ve fosfor atılımı artar (11,35).

2.7.6 Vitamin D'nin Diğer Dokulardaki Etkileri

Son epidemiyolojik çalışmalarda muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyeleri, kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir (8,23,24,).

2.7.6.1 Vitamin D-Kanser

Vitamin D reseptörleri barsak, kemik ve böbrekler gibi klasik hedef organların dışında hematopoetik ve immün sistem, kalp, iskelet ve düz kas dokuları, beyin, karaciğer, meme, endotel, cilt, endokrin bezler (hipofiz bezi, paratiroid bezler, pankreatik adacıklar- β hücreleri, adrenal korteks ve medulla, tiroid, overler ve testisler) gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (10). Bu dokuların bazılarında 1α -hidroksilaz enzimi eksprese olmaktadır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, doğrudan veya dolaylı olarak 200'den fazla geni etkileyerek hem normal, hem de kanser hücrelerinde hücre proliferasyonunu azaltır, terminal hücre diferansiyasyonunu uyarır (15).

Vitamin D'nin birçok hücredeki antiproliferatif ve prodiferansiyasyonu destekleyen etkisi lokal 1,25(OH)₂D üretimi ile ilişkilidir. Yüksek enlem, düşük vitamin D alımı ve /veya güneşe az maruz kalmanın çok çeşitli kanser tiplerinin riskini ve mortalitesini arttırdığı gösterilmiştir (36). Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, 25(OH)D'nin <20 ng/ml olmasının kolorektal, prostat, meme, pankreas ve özefagus kanser riskinde %30-50 artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4,15).

2.7.6.2 Vitamin D-İmmün Sistem

Vitamin D'nin, makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immunmodülatör hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu etkilediği birkaç çalışmada gösterilmiştir (37). 1,25(OH)₂D, immünmodülatör etki göstererek dendritik hücre matürasyon ve fonksiyonlarını inhibe ederek kazanılmış immün sistem aktivasyonunu azaltır. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin teorik olarak otoimmün hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir (38). Bu immunmodülatör etkilerin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Tip 1 diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları ve multiple skleroz (MS) gibi çeşitli otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Erken çocukluk çağında güneşe maruziyet MS gelişimi riskinde azalmayla ilişkilidir (37). Epidemiyolojik çalışmalar 25(OH)D düzeyi arttıkça MS gelişim riskinin azaldığını göstermiştir (4).

Vitamin D, doğuştan gelen immün sistemi, özellikle monosit ve makrofajları aktive eder. Yüzyıldan fazla zamandır tüberküloz (TBC) tedavisinde güneşin yararlı olduğu bilinmektedir. Muhtemel mekanizma monosit ve makrofajların TBC ile enfekte olması sonucunda hücrelerin toll-like reseptör 2/1 (TLR2/1) aracılığıyla uyarılarak VDR ve 1 α -hidroksilaz geninin ekspresyonu ve 1,25(OH)₂D'nin artmasıdır. Bunun sonucunda TBC ve diğer enfektif ajanlar için öldürücü olduğu bilinen bakteriosidal bir protein olan katalisidinin gen ekspresyonu artar (15). Monosit ve makrofajlardan lokal olarak üretilip salınan 1,25(OH)₂D, aktive T ve aktive B lenfositlerin sitokin ve immünglobulin sentezini regüle eder (4). 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olduğunda monosit ve makrofajların doğuştan gelen immün sistemi başlatması engellenmektedir (15). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma vitamin D eksikliğinin yalnızca TBC değil ayrıca otitis media, üst solunum yolları enfeksiyonları ve influenza enfeksiyonları gibi diğer enfeksiyöz hastalıkların gelişim riskini arttırdığını göstermiştir (4).

2.7.6.3 Vitamin D-Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR'ler vasküler düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir (37). Ateroskleroz; tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) ile ilişkili bir kronik inflamatuvar hastalık olarak değerlendirildiğinde; 1,25(OH)₂D'nin sitokinleri in vitro suprese edebildiği, in vivo TNF- α ile ters ilişkili olduğu gözlenmiştir (23). 1,25(OH)₂D' nin renin üretimini azalttığı gösterilmiştir (4). Hipertansif hastaların 3 ay boyunca haftada 3 kez ultraviyole ışımına maruz kaldığı bir çalışmada 25(OH)D düzeyi %180 artarken, sistolik ve diyastolik kan basıncının 6 mmHg azalarak normale geldiği gözlenmiştir (39). Bin yedi yüz otuz dokuz hastanın değerlendirildiği Framingham offspring çalışmasında 5 yıllık takipte 25(OH)D düzeyi <15 ng/mL olanlarda kardiyovasküler olay insidansının 25(OH)D düzeyi >15 ng/mL olanlara oranla daha fazla olduğu görülmüştür (40).

2.7.6.4 Vitamin D-Diyabet

Pankreas- β adacık hücrelerinde vitamin D reseptörleri bulunmaktadır ve adacık hücreleri 1 α -hidroksilazı eksprese ederek 25(OH)D'yi aktive edebilirler. 1,25(OH)₂D insülin üretimini uyarmaktadır (4). Obez olmayan diyabetik farelerde yapılan bir çalışmada 1,25(OH)₂D'nin yüksek dozlarının immünmodülasyon ile diyabet başlangıcını geciktirdiği gözlenmiştir (41). 1,25(OH)₂D β -hücrelerini, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerden korumaktadır. IL-6 insülin reseptör sinyal yönetim ve iletiminin inhibisyonu aracılığıyla hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmektedir (42). Vitamin D eksikliği insülin salgılanmasını bozarak glukoz intoleransına neden olmaktadır (41). Çok merkezli vaka kontrollü bir çalışmada bebeklik döneminde alınan vitamin D desteğinin Tip 1 diyabet riskini azalttığı gösterilmiştir. Yaşamın ilk 1 yılı boyunca 2000 IU/gün vitamin D replasmanı yapılan çocukların 31 yıl sonra tekrar değerlendirildiğinde Tip 1 diyabet gelişme riskinin %88 azaldığı gözlenmiştir (43). Vitamin D reseptörlerindeki genetik varyasyonlar diyabet riski ile ilişkili olabilmektedir (44).

2.7.6.5 Vitamin D-Ağrı Sendromları

Vitamin D'nin kemik homeostazında önemli rol oynaması nedeniyle vitamin D eksikliği ile kronik bel ağrısını da içeren kronik ağrı sendromları arasında ilişki olup olmadığı

sorgulanmaktadır. Birkaç vaka serisi ve gözlemsel çalışmada kronik ağrılı hastalarda bozulmuş nöromusküler fonksiyon ve nosisepsiyonun kaynağının vitamin D yetersizliği olabileceği ileri sürülmektedir (37). Osteomalazi persistan kas-iskelet ağrısının sebebidir. Ağrı çoğunlukla zonklayıcı, sancı olarak tarif edilir, anterior tibiaya veya sternuma minimal bası ile ortaya çıkar. Bu durum zayıf mineralize olmuş osteoidden kaynaklanır. Osteomalazili hastalar yanlışlıkla fibromyalji, kronik ağrı sendromu veya myozit tanısı alırlar (3). Rehabilitasyon ünitesinde ayakta ve yatarak tedavi edilen hastaların değerlendirildiği 51 makale incelenmiş ve vitamin D eksikliği ile kas-iskelet sistemi ağrısı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Vitamin D tedavisi ile 6 ay içerisinde kas kuvvetinde artış ile sırt ve alt ekstremitte ağrısında azalma olduğu görülmüştür (33). Genişletilmiş 45 hastalık bir vaka çalışmasında eforla uyuk ağrısı olan hastaların kas biyopsilerinde tip 2 liflerde atrofi gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinde primer olarak hızlı, güçlü ve düşmeden kaçınmamızı sağlayan tip 2 fibriller etkilenir. Vitamin D ile tedavi edildikten sonra tip 2 fibrillerin sayısında ve boyutunda artış görülür (33).

2.7.6.6 Vitamin D-Kognitif Durum

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir (8). Demans, beyin hasarı veya bir hastalık sonucu kognitif fonksiyonların progressif olarak azalması ile meydana gelir. Patolojisi kompleks olmakla birlikte oksidasyon, inflamasyon, hastalığın tetiklediği nörotoksisite ve genetik predispozisyon sayılabilir. En sık Alzheimer tipi demans, ikinci olarak vasküler demans görülür. Vitamin D kognitif bozulma ve demansa karşı, vasküler yapıda ve nöronlarda koruma sağlayarak engel olur. Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR'lerin varlığı ve vitamin D'nin antioksidatif etkisidir (45). Alzheimer hastası 225 kişinin alındığı bir çalışmada vitamin D seviyeleri ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur (37). Vitamin D eksikliği ile depresyon ilişkisi incelendiğinde, $1,25(OH)_2D$ ile ilişki bulunmazken $25(OH)D$ ile depresyon ve mevsimsel affektif bozuklukları arasında ilişki saptanmıştır (46). Vitamin D ile mental hastalıklar arasındaki ilişki, hipotalamusta VDR'lerin olması ve beyin gelişimi için vitamin D'nin önemli olmasıyla açıklanabilir (47). Vitamin D eksikliği olan ratlardan doğan fareler incelendiğinde; morfolojik olarak, hücre proliferasyonu ve büyüme faktörü sinyalizasyonu açısından negatif etkilendikleri gözlenmiştir (47). Vitamin D reseptörü ve 1α -hidroksilaz enzimi beyinde

ekprese edildiği için vitamin D, nöronal proliferasyon, migrasyon, apoptozis ve beyin gelişiminde önemli rol oynar (48). Vitamin D'nin nörotropin üretiminin uyarılması ve nitrik oksid sentaz üretiminin inhibisyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (49). İn utero ve hayatın erken döneminde vitamin D düzeylerinin yeterliliği hayatın sonraki dönemlerinde mental fonksiyonların devamlılığını sağlamak için önemlidir (15).

2.8 Vitamin D Eksikliği ve Yetersizliği

Vitamin D eksikliğinin erişkinlerdeki semptom ve bulguları sinsi veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilemez. Vitamin D eksikliğinin yaygın belirtileri bel, pelvis, alt ekstremitelerde ağrı veya kemik rahatsızlıkları, düşme riskinde artış, bozulmuş fiziksel fonksiyon, kas ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü, kadınlarda simetrik bel ağrısıdır (8) Osteomalazili erişkinlerde görülebilen kemik rahatsızlıkları ve kas ağrıları sıklıkla fibromyalji, distimi, dejeneratif eklem hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, artrit ve başka hastalıklarla karışabilir (50). 25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir (23).

Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH)D' nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Serum 25(OH)D konsantrasyonu, PTH konsantrasyonu ile ters ilişkilidir. Bazı araştırmacılar, PTH' nin plato seviyelerini baskılamak için gerekli olan 25(OH)D konsantrasyonu ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunu bir biyokimyasal kriter olarak kullanarak optimal vitamin D düzeyini belirlemişlerdir (3). Malabanan ve arkadaşları (6) 25(OH)D düzeyi 11-25 ng/ml arasında olan sağlıklı erişkinlere 50000 IU, haftada bir kez, 8 hafta boyunca vitamin D verildiğinde 25(OH)D düzeylerinin ortalama %100'den fazla arttığını göstermişlerdir. Hastaların PTH düzeylerindeki değişiklik değerlendirildiğinde; 25(OH)D düzeyi 11-15 ng/ml olan hastaların %55' inde, 16-19 ng/ml olan hastaların %35'inde PTH düzeyleri azalmıştır. 25(OH)D düzeyi >20 ng/ml olanlarda PTH düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Heaney ve arkadaşları (51) ise 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml olan kadın hastalarda vitamin D replasmanı ile ortalama 32 ng/ml'ye yükselttiklerinde intestinal Ca transportunda %45-65'lik bir artış rapor etmişlerdir. Vitamin D'nin sağlığa yararlı etkileri için dolaşımdaki 25(OH)D seviyesinin 30 ng/ml (75 nmol/L) üzeri olması gerekir. Bu nedenle otörler 25(OH)D <20 ng/ml'yi "*vitamin D eksikliği*", 21-29 ng/dl'yi "*vitamin D yetersizliği*" olarak kabul etmişlerdir (3,5-8). Aynı şekilde 2011 Endokrin Topluluğu Klinik Pratik Kılavuzunda vitamin D eksikliği için 25(OH)D <20 ng/ml ve

yetersizliği için 21-29 ng/ml düzeyleri kabul edilmiştir (9). Araştırmalarda yaşlılarda maksimal kas fonksiyonu için gerekli olan dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonunu tam belirlenememiştir. Yaşlılar için minimum hedef olarak 30 ng/ml (75 nmol/L) önerilmektedir (52). 1,25(OH)₂D düzeyi biyolojik olarak aktif formu olmasına rağmen normal renal fonksiyonu olan hastada vitamin D düzeyini belirlemede hiçbir değeri yoktur. 1,25(OH)₂D düzeyleri vitamin D eksikliği olan hastalarda sıklıkla normal hatta yüksektir. 1,25(OH)₂D düzeyi 25(OH)D'den 1000 kat daha düşüktür ve vitamin D eksikliği olduğunda sekonder hiperparatiroidizm gelişir ve paratiroid hormon böbreklerden 1,25(OH)₂D üretimini uyarır (52).

2.8.1 Vitamin D Eksikliğinin Nedenleri

Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo I'de özetlenmiştir (37).

Tablo I. Vitamin D eksikliğinin nedenleri

Nedenler	Örnekler
Ciltte azalmış sentez	Günes koruyucu, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yaslanma, cilt grefti
Azalmış absorpsiyon	Kistik fibrozis, Çölyak, Whipple, Crohn hastalığı, gastrik bypass, kolesterol absorpsiyonunu azaltan medikasyonlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoid, aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanlar
Emzirme	
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D'nin artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
1,25(OH) ₂ D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Rasitizme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci
Edinilmiş hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, Sarkoidoz, TBC gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

2.9 Vitamin D ve Yaşam Kalitesi

Yirminci yüzyıldaki medikal gelişmelere rağmen vitamin D eksikliği hala bir pandemi olarak devam etmektedir (3). Vitamin D eksikliği ve yetersizliği tüm yaş gruplarında birtakım patolojik durumlarla ilişkilidir (8). Klasik olarak vitamin D eksikliği çocuklarda raşitizm ile ilişkilidir. Erişkinlerde defektif mineralizasyona bağlı ağrılı bir durum olan osteomalazi ve iskelet sisteminde frajilite ve kırıklara neden olan osteoporoza yol açabilir. Kas dokusundaki VDR aracılığıyla kas kuvvetinin sürdürülmesinde önemlidir. Ayrıca kalsiyum metabolizması ile ilişkisiz çok çeşitli hücrelerde hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun regülasyonunda önemli rol oynar. (3). Geniş ölçekli popülasyon çalışmaları, vitamin D eksikliğinin kas-iskelet sistemi, immün sistem, kardiyovasküler sistemde çok sayıda olumsuz etkileri olduğunu desteklemektedir (7). Tüm bu sebeplerden ötürü kişinin günlük fonksiyonları ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir.

2.10 Genel Sağlığa Bağlı Yaşam Kalitesi Kavramı (GSBYKK)

Yaşam kalitesini temel olarak, kişinin kendi yaşam koşullarına uyumu ve memnuniyeti olarak tanımlayabiliriz. Günümüzde yaşam kalitesiyle ilgili birçok tanım bulunmasına rağmen, evrensel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur. Mevcut tanımların da mutluluk, memnuniyet, yaşam doyumu, pozitif etki, negatif etki, sağlık, öznel ve psikolojik iyilik hali, sosyal yararlılık, duygusal ve ekonomik statü gibi birçok faktörden etkilendiği görülmektedir. Medikal ve sağlık hizmetlerinde çalışan araştırmacılar iyilik halinin derecesinin değerlendirilmesi için yeni niceliksel ölçümler geliştirmişlerdir. Bu ölçümleri sadece hastalığa bağlı oluşan semptomların yol açtığı durumlar ve fonksiyon bozuklukları olan bireylerde, sağlık durumunu değerlendirmek amacıyla kullanmışlardır. Bu durum GSBYK kavramını gündeme getirmiştir (53).

GSBYKK kavramı, fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon olmak üzere üç ana alandan etkilenmiştir. Fiziksel fonksiyon alanı, fonksiyonel durum ve ağrı, yorgunluk, nefes darlığı gibi semptomları içine alır. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde günlük yaşam aktiviteleri (ev işi, yemek pişirme), hareketlilik (yürüme, merdiven çıkma) ve günlük işlerdeki hafif aktiviteler (giyinme, yemek yeme) göz önünde bulundurulur. Psikolojik fonksiyon alanı iyilik hali, psikolojik stres ve mental yeteneklerle ilişkilidir, anksiyete, depresyon ve bilişsel fonksiyonların ölçümüne odaklanmıştır. Kişiler arası ilişkiler, aile fonksiyonları, seksüel

fonksiyonlar ve sosyal katılım gibi sosyal rollerin yerine getirilmesi sosyal fonksiyon alanının içinde yer alır (53).

2.10.1 Kısa Form (Short Form) (SF-36) Anketi

Kısa Form-36 (SF-36), genel ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan, Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuş bir yaşam kalitesi ölçeğidir (54) SF-36 genel ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. SF-36, 2 ana komponent (fiziksel komponent skoru ve mental komponent skoru) ve 8 kavramı (fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü, bedensel ağrı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel sorunlara bağlı rol güçlüğü, mental sağlık, genel sağlık algısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir. SF-36 anketinin ölçeklerinin puanlanmasının anlamı Tablo II'de gösterilmiştir. Ware tarafından 1987 yılında geliştirilen SF-36 klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel popülasyonun incelenmesinde kullanılmak üzere düzenlenmiş olup (55); ülkemizde de 1999 yılında geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmıştır (54). Ondört yaş ve üzerindeki bireylerin kendi kendilerine ya da bir araştırmacının yardımı ile cevaplayabilecekleri bireysel değerlendirme ölçeğidir (54).

Tablo II. SF 36'nın alt ölçeklerinin puanlanmasının anlamı (55)

ALT ÖLÇEKLER	DÜŞÜK PUAN	YÜKSEK PUAN
1-Fiziksel Fonksiyon	Yıkanma ve giyinme dahil tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık	En zor olanlar dahil tüm fiziksel etkinlikleri herhangi bir kısıtlılık olmaksızın yerine getirebilme
2- Fiziksel Rol Güçlüğü	Fiziksel sağlığın bozulmasının sonucu olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Fiziksel sağlık olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
3- Sosyal Fonksiyon	Fiziksel ve emosyonel sorunlara bağlı olağan toplumsal etkinliklerde aşırı ve sık kesinti olması	Fiziksel ya da emosyonel sorunlara bağlı kesinti olmaksızın olağan toplumsal etkinlikleri yürütme
4- Ağrı	Aşırı şiddetli ve kısıtlayıcı ağrı olmaması	Ağrı olması ya da ağrıya bağlı kısıtlılık
5- Mental Sağlık	Sürekli sinirlilik yada depresyon duyguları	Sürekli sakin, mutlu ve rahat hissetme
6- Emosyonel Rol Güçlüğü	Emosyonel sorunların sonucu işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorunlar	Emosyonel sorunlara bağlı işte ya da diğer günlük etkinliklerde sorun olmaması
7- Vitalite/Enerji	Sürekli yorgun ve bitkin hissetme	Sürekli canlı ve enerjik hissetme
8- Sağlığın Genel Olarak Algılanması	Sağlığının kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine olduğuna inanma	Sağlığının mükemmel olduğuna inanma

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin sıklıkla tercih edilmesindeki neden; yaşam kalitesi kavramının tanımı ve kullanımı konusunda basılı bir rehberin olması ve bu ölçeğin farklı hasta gruplarıyla çalışmaya uygun olmasıdır. Ölçek ile yaşam kalitesi global olarak değerlendirilebildiği gibi sağlıkla ilişkili her bir yaşam kalitesi alanından doyum bulup bulmama ayrı ayrı da değerlendirilebilir. Ölçekteki yaşam alanları birbirleriyle etkileşim halindedir ancak hiyerarşik bir düzende sıralanmamışlardır. SF-36 hem statik hem de dinamik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Statik olarak ölçeği yanıtlayan çeşitli yaşam alanları içindeki durumunun nasıl olduğunu ifade edebilir. Dinamik olarak özel bir girişimin sonuçları değerlendirilebilir ya da saptanan belli bir zaman dilimi süresince

yaşam alanları içinde meydana gelen değişiklikler geriye dönük olarak incelenebilir. Ölçümlerde bilginin primer kaynağı bireylerdir, buna karşın ölçek bireyle birlikte araştırmacılar tarafından da tamamlanmaya uygundur (56).

3-MATERYAL-METOD

Literatürde vitamin D eksikliğinin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu çalışmalar ya kronik böbrek yetmezliğine bağlı vitamin D eksikliği/yetersizliği olan ya da postmenopozal osteoporozu olan hastalarda yapılmıştır. Sekonder bir neden olmaksızın vitamin D eksikliği ve özellikle vitamin D yetersizliği olan premenopozal yaşam kalitesiyle ilgili bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu çalışmada premenopozal kadınlarda vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin yaşam kalitesi ile olan ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 11.06.2010 tarihli ve 11 sayılı izin alınmış ve çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak yürütölmüştür. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine kronik yorgunluk, halsizlik, kemik, kas ve yaygın vücut ağrısı şikayetlerinden herhangi birisiyle veya birkaçıyla başvuran hastalara rutin tetkikleri arasında açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, kalsiyum (Ca), fosfor (P) istenmektedir. Bu tetkikleri normal olarak sonuçlanan hastalarda, toplumdaki vitamin D eksikliğinin yaygınlığı da göz önüne alınarak, mevcut non-spesifik şikayetleri açıklamaya yönelik vitamin D ve PTH tetkiki istenmektedir.

Çalışmaya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bölümüne 1 Eylül 2011 ile 30 Kasım 2011 tarihleri arasında yukarıdaki şikayetlerle başvuran premenopozal kadın hastalar alınmıştır. Vitamin D düzeyine göre; 20 ng/ml'den düşük olanlar 'vitamin D eksikliği' (grup 1, 30 hasta), 21-29 ng/ml arası olanlar 'vitamin D yetersizliği' (grup 2, 30 hasta) ve ≥ 30 ng/ml olanlar 'kontrol grubu' (grup 3, 20 sağlıklı gönüllü) olarak kabul edilmiştir. Vitamin D eksikliğinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin diğer faktörlerden etkilenmemesi için bilinen bir kronik hastalığı olmayan, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyonları normal olan, beden kitle indeksleri 30 kg/m^2 'nin altında olanlar çalışmaya alınmıştır. Gebeler, erkekler ve postmenopozal kadınlar çalışmaya alınmamıştır. Vitamin D eksikliğinin psikolojik fonksiyonlar üzerindeki etkisinin hastanın bilinen depresif durumundan etkilenmemesi için hastalara ayrıca Beck depresyon ölçeği anketi uygulanmıştır. Beck depresyon ölçeği, depresyonda görölen somatik, duygusal, bilişsel, kişiler arası belirtiler ve motivasyonel belirtileri ölçen ve araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir ölçektir. Ölçeğin

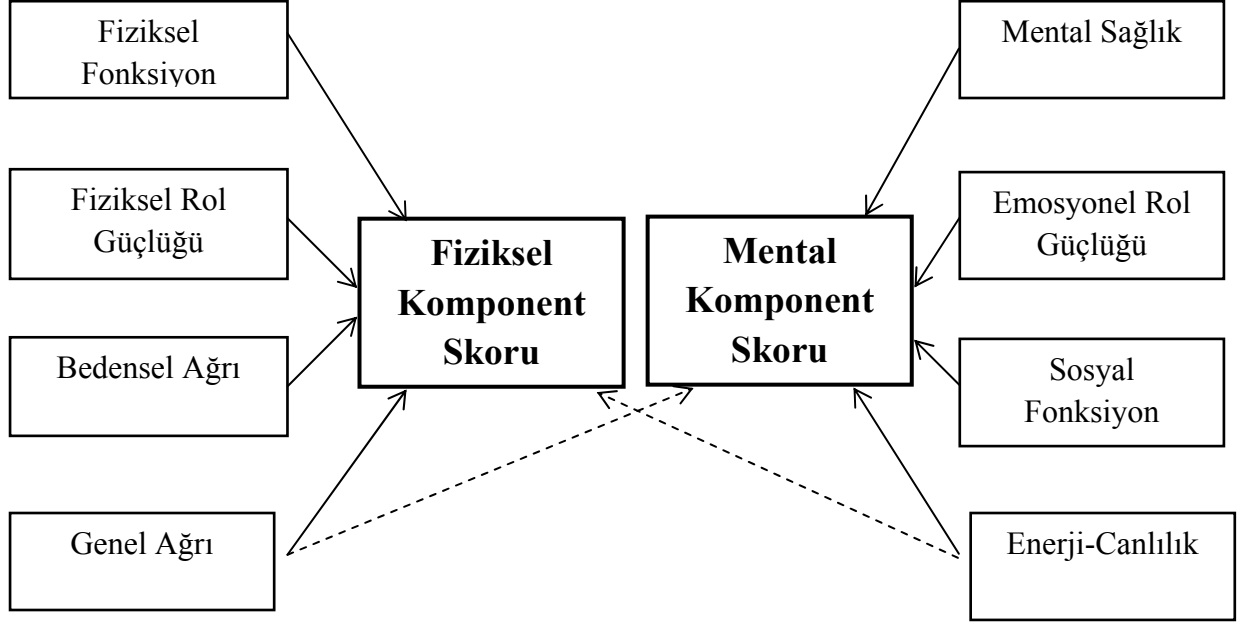
amacı depresyonun derecesini nesnel olarak sayılara dökmeektir. Değerlendirme kişinin kendisi tarafından yapılmaktadır. Beck depresyon ölçeği ile yapılan değerlendirmede ölçeğin kesme puanına göre 17'nin üstünde olan hastalar depresif durumda olduğu kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıőtır (57). Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla kısa form-36 anketi uygulanmıştır. Çalışmada gruplar arasında Ca, P, PTH ve SF-36 anketinin ölçekleri karşılaştırılmıő ve parametreler arasındaki iliőkiye bakılmıőtır. Beck depresyon ölçeği ve SF-36, Ek-1 ve 2'de sunulmuőtur.

SF-36 ölçeği 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır:

- 1- Fiziksel fonksiyon (FF) (10 madde),
- 2- Sosyal fonksiyon (SF) (2 madde),
- 3- Fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü (FRG) (4 madde),
- 4- Emosyonel sorunlara bağlı rol güçlüğü (ERG) (3 madde),
- 5- Mental sağlık (5 madde),
- 6- Enerji/canlılık (4 madde),
- 7- Bedensel Ağrı (BA) (2 madde),
- 8- Genel sağlık algısı (GSA) (5 madde).

1. Fiziksel Komponent Skoru: Fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü, bedensel ağrı, enerji / canlılık, genel sağlık algısı

2. Mental Komponent Skoru: Sosyal fonksiyon, emosyonel sorunlara bağlı rol güçlüğü, mental sağlık, enerji/ canlılık, genel sağlık algısı (55) (Şekil 2)



Şekil 2. Fiziksel ve Mental komponent skorlarının ölçekleri

Ayrıca son 12 ayda sağlıktaki değişim algısını içeren bir madde de bulunmaktadır. Bu madde dışında ölçek son 4 haftayı göz önüne alarak değerlendirmektedir. (54).

3.1 SF-36 alt ölçek skorlaması:

Her bir alt ölçeğe ait belirlenmiş soruların (Tablo III) puanları skorlama anahtarında anlatıldığı gibi (Tablo IV) toplanarak ortalaması alınır. Ham skala puanı hesaplaması aşağıda anlatıldığı gibi yapılarak 0-100 arası bir değer elde edilir. Pozitif puanlamaya sahip SF-36 her sağlık alanının puanı yükseldikçe; sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır. Yani 0 kötü sağlık durumunu gösterirken 100 iyi sağlık durumunu ifade etmektedir. Örneğin, ağrı skalasındaki yüksek puan, azalmış ağrı durumunu gösterecektir. Ölçek ile 8 sağlık kavramı ayrı ayrı değerlendirilebildiği gibi, yaşam kalitesi fiziksel ve mental komponent skoru olmak üzere iki ana kategoride de değerlendirilebilir. Ana boyut puanlarının hesaplanmasında her bir ana boyutun altında bulunan alt ölçeklerin puanları toplanıp ölçek sayısına bölünerek puan hesaplanır. Örneğin fiziksel komponent skoru puanı hesaplanırken; fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü, bedensel ağrı, enerji/canlılık ve sağlığın genel algılanması puanları toplanır ve 5'e bölünür (55). SF-36 anketinin ölçek puanlarının hesaplanması Tablo III, IV ve V' de gösterilmiştir.

Tablo III. SF-36’ da alt ölçeklerin hesaplanması için ortalamaya alınan sorular

Alt ölçek	Soru sayısı	Ortalamaya katılacak sorular
Fiziksel Fonksiyon	10	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Fiziksel Rol Güçlüğü	4	13,14,15,16
Emosyonel Rol Güçlüğü	3	17,18,19
Sosyal Fonksiyon	2	20,32
Bedensel Ağrı	2	21,22
Mental Sağlık	5	24,25,26,28,30
Enerji / Canlılık	4	23,27,29,31
Genel Sağlık Algısı	6	1,2,33,34,35,36

Tablo IV. SF-36 Skorlama anahtarı

Soru numarası	Orijinal cevap numarası	Kaydedilen değer
1,2,20,22	1 2 3 4 5	5 4 3 2 1
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1 2 3	1 2 3
13,14,15,16,17,18,19	1 2	0 1
21,23,26,27,30	1 2 3 4 5 6	6 5 4 3 2 1
24,25,28,29,31	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6
32,33,34,35,36	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5

3.1.2 SF-36 ham skala puanının hesaplanması:

Tablo 3 ve 4 kullanılarak her bir alt ölçek için alt ölçeklere ait soru puanları toplanarak ham puan elde edilir. SF-36'nın kılavuzunda her bir alt ölçek için en düşük, en yüksek ve olası puanlar gösterilmiştir (Tablo V).

Dönüştürülmüş puan = ham puan - en düşük olası puan/olası puan x 100 formülü kullanılarak her bir alt ölçek için 0-100 arası dönüştürülmüş bir puan elde edilir ve analizlerde kullanılır.

Tablo V. Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu

Alt ölçek	Olası en düşük ve en yüksek ham puan	Olası puan
Fiziksel Fonksiyon	10-30	20
Fiziksel Rol Güçlüğü	0-4	4
Emosyonel Rol Güçlüğü	0-3	3
Sosyal Fonksiyon	2-21	9
Bedensel Ağrı	2-11	9
Mental Sağlık	5-30	25
Enerji / Canlılık	4-24	20
Genel Sağlık Algısı	5-25	20

3.2 İstatistiksel Analizler:

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15 for Windows paket programı kullanıldı. Hastaların özelliklerinin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı ve normal dağılım göstermediği belirlendi. Bu nedenle değerlendirmede parametrik olmayan istatistiksel yöntem kullanıldı. Değerler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı. Grupların ikişerli karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Özellikler arası ilişkilerin saptanmasında özellikler normal dağılım göstermediği için Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Grupların ikili

karşılaştırılmasında Sidak düzeltmesi yapılarak α değeri hesaplanmış ve ona göre karşılaştırma yapılmıştır. Bu nedenle gruplar arası ikili değerlendirmede $p < 0,03$ anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

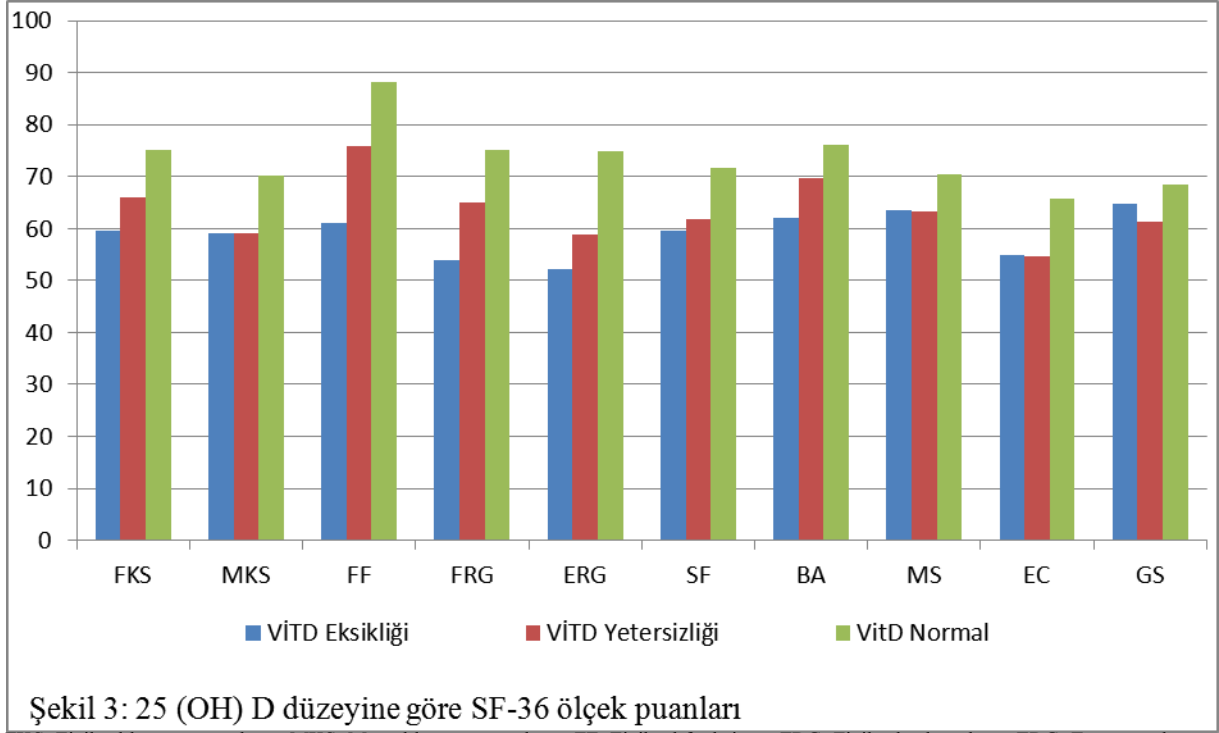
4- BULGULAR:

Çalışmaya vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml olan 30, 21-29 ng/ml olan 30 ve ≥ 30 ng/ml olan 20 gönüllü alınmıştır. Üç grup arasındaki Ca, P, PTH değerleri ile SF-36 anketinin ölçek puanlarının karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Ayrıca gruplar arası SF-36 anketinin ölçeklerinin karşılaştırılması Şekil 3'de gösterilmiştir.

Tablo VI. Gruplar arası Ca, P, PTH değerleri ile SF-36 anketinin ölçek puanlarının karşılaştırılması

	VD-Eksik¹ (n=30)	VD-Yetersiz² (n=30)	VD-Normal³ (n=20)	3 grup arasındaki farklılık, p [*]
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Fiziksel Komponent Skoru	60,5(33,4-84,0)	71,4(18,44-90,0)	80,4(33,4-89,0)	0,002
Mental Komponent Skoru	60,8 (34,4-89,4)	59,5 (33,3-84,8)	74,0 (41,3-88,4)	0,035
Fiziksel Fonksiyon	65,0 (20,0-90,0)	85,0 (0-100)	90,0 (50,0-100)	0,0001
Fiziksel Rol Güçlüğü	62,5 (0-100)	71,4 (18,3-90,0)	80,3 (33,3-89,0)	0,066
Emosyonel Rol Güçlüğü	50,0 (0-100)	83,3 (0-100)	100 (0-100)	0,19
Sosyal Fonksiyon	55,5 (11,1-88,9)	66,7 (22,2-88,9)	77,8 (33,3-88,9)	0,10
Bedensel Ağrı	61,1 (22,2-100)	66,7 (22,2-100)	77,8 (22,2-100)	0,17
Mental Sağlık	64,0 (36,0-92,0)	64,0 (44,0-80,0)	70,0 (52,0-96,0)	0,19
Enerji Ve Canlılık	50,0 (20,0-90,0)	55,0 (10,0-90,0)	70,0 (25,0-90,0)	0,05
Genel Sağlık	65,0 (40,0-80,0)	65,0 (20,0-80,0)	70,0 (55,0-90,0)	0,07
Yaş	36,0 (19,0-53,0)	34,5 (20,0-47,0)	37,5 (22,0-41,0)	0,9
Ca	9,3 (8,6-9,7)	9,3 (8,6-10,6)	9,2 (8,6-9,9)	0,74
P	3,7 (2,6-7,7)	3,6 (2,7-4,6)	3,5 (2,6-4,0)	0,37
PTH	63,8 (23,8-202,0)	50,3 (24,4-121,0)	37,0 (26,4-79)	0,008
VitD	8,2 (2,6-17,9)	23,8 (21,0-29,6)	36,3 (31,2-83,2)	0,3x10⁻²⁵

* Gruplar arası farklılık değerlendirmesinde p<0,05 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.



Şekil 3: 25 (OH) D düzeyine göre SF-36 ölçek puanları

FKS: Fiziksel komponent skoru, MKS: Mental komponent skoru, FF: Fiziksel fonksiyon, FRG: Fiziksel rol güçlüğü, ERG: Emosyonel rol güçlüğü, SF: Sosyal fonksiyon, BA: Bedensel ağrı, MS: Mental sağlık, EC: Enerji ve canlılık, GS: Genel sağlık

Üç grup arasında farklılık saptandığında, bu farklılığın hangi iki grup arasında olduğunu belirlemek için yapılan istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo VII’de gösterilmiştir. Fiziksel komponent skoru parametresine göre; vitamin D eksikliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,001$) ve vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,025$) anlamlı farklılık saptandı.

Mental komponent skoru parametresine göre; vitamin D eksikliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,01$) ve vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,025$) anlamlı farklılık saptandı.

Fiziksel fonksiyon parametresine göre; vitamin D eksikliği ile vitamin D yetersizliği arasında ($p=0,001$) ve vitamin D eksikliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,025$) anlamlı farklılık saptandı.

Enerji ve canlılık parametresine göre; yalnızca vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,02$) anlamlı farklılık saptandı.

PTH düzeyine göre değerlendirildiğinde; vitamin D eksikliği ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında ($p=0,008$) anlamlı farklılık saptandı.

Tablo VII. Grupların ikişerli karşılaştırılması

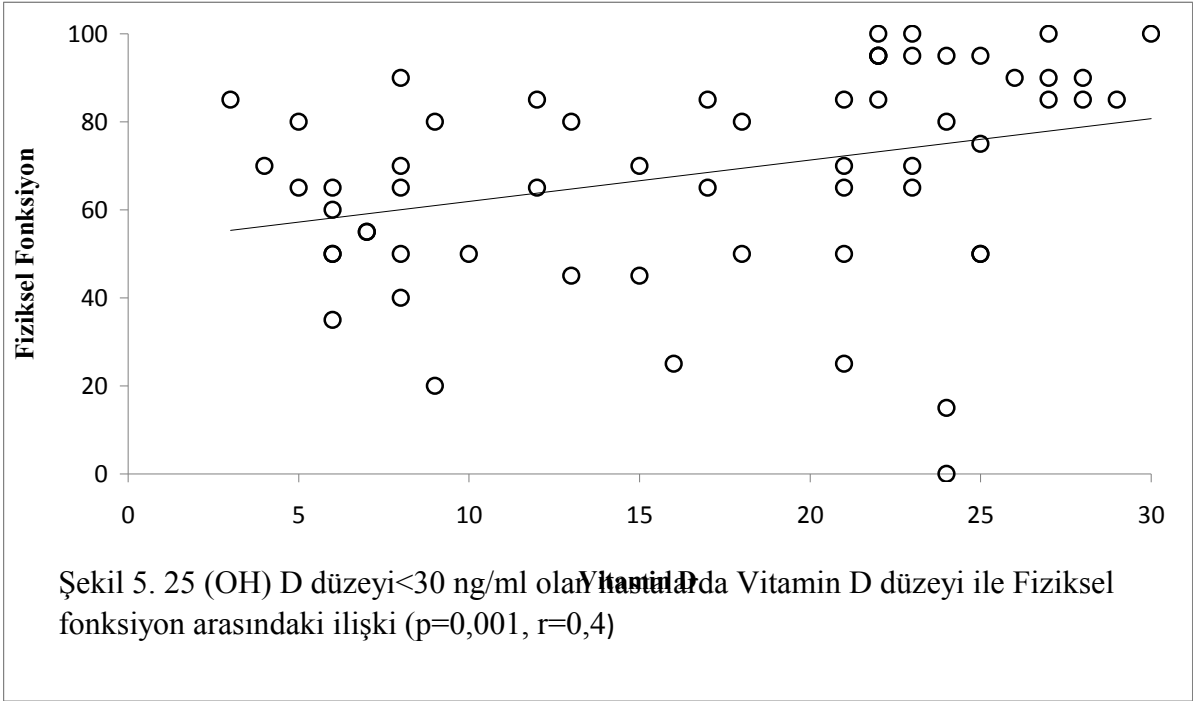
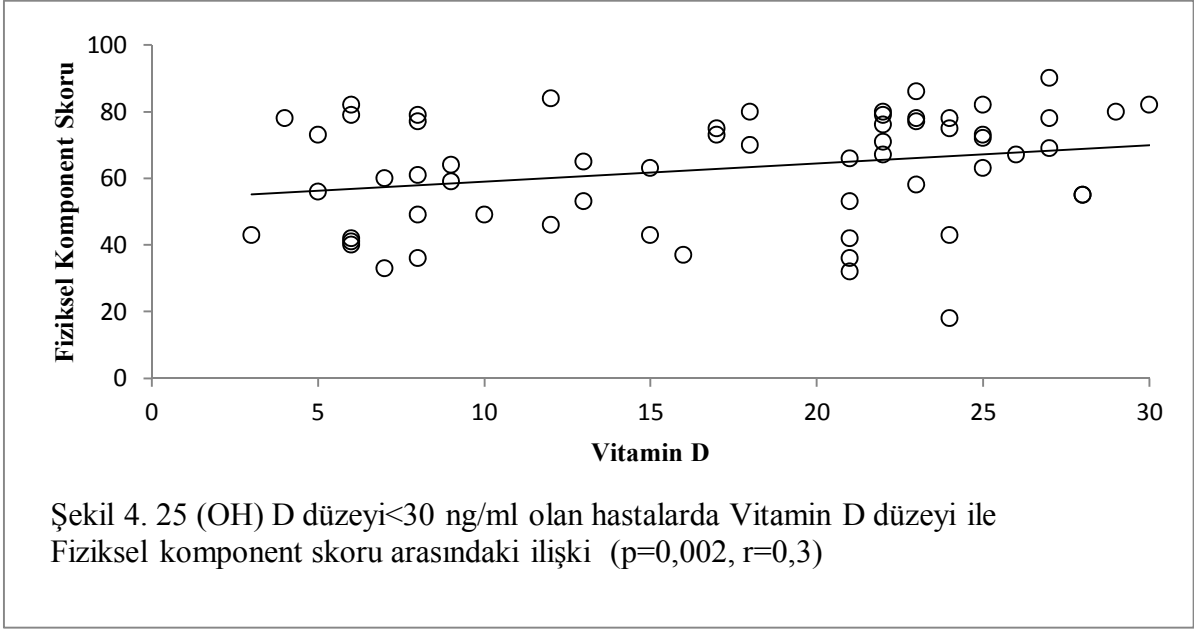
	VD-Eksik¹ (n=30)	VD-Yetersiz² (n=30)	VD-Normal³ (n=20)	3 grup arasındaki farklılık, p *	İkili gruplar arasındaki farklılık, p **
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)		
Fiziksel Komponent Skoru	60,5(33,4-84,0)	71,4(18,44-90,0)	80,4(33,4-89,0)	0,002	1-2: 0,099 1-3: 0,001 2-3: 0,025
Mental Komponent Skoru	60,8 (34,4-89,4)	59,5 (33,3-84,8)	74,0 (41,3-88,4)	0,035	1-2: 0,836 1-3: 0,01 2-3: 0,025
Fiziksel fonksiyon	65,0 (20,0-90,0)	85,0 (0-100)	90,0 (50,0-100)	0,0001	1-2: 0,001 1-3: 0,0001 2-3: 0,04
Enerji ve canlılık	50,0 (20,0-90,0)	55,0 (10,0-90,0)	70,0 (25,0-90,0)	0,05	1-2: 0,7 1-3: 0,04 2-3: 0,02
PTH	63,8 (23,8-202,0)	50,3 (24,4-121,0)	37,0 (26,4-79)	0,008	1-2:0,06 1-3:0,008 2-3:0,1
Vit D	8,2 (2,6-17,9)	23,8 (21,0-29,6)	36,3 (31,2-83,2)	0,3x10 ⁻²⁵	1-2:<0,0001 1-3:<0,0001 2-3:<0,0001

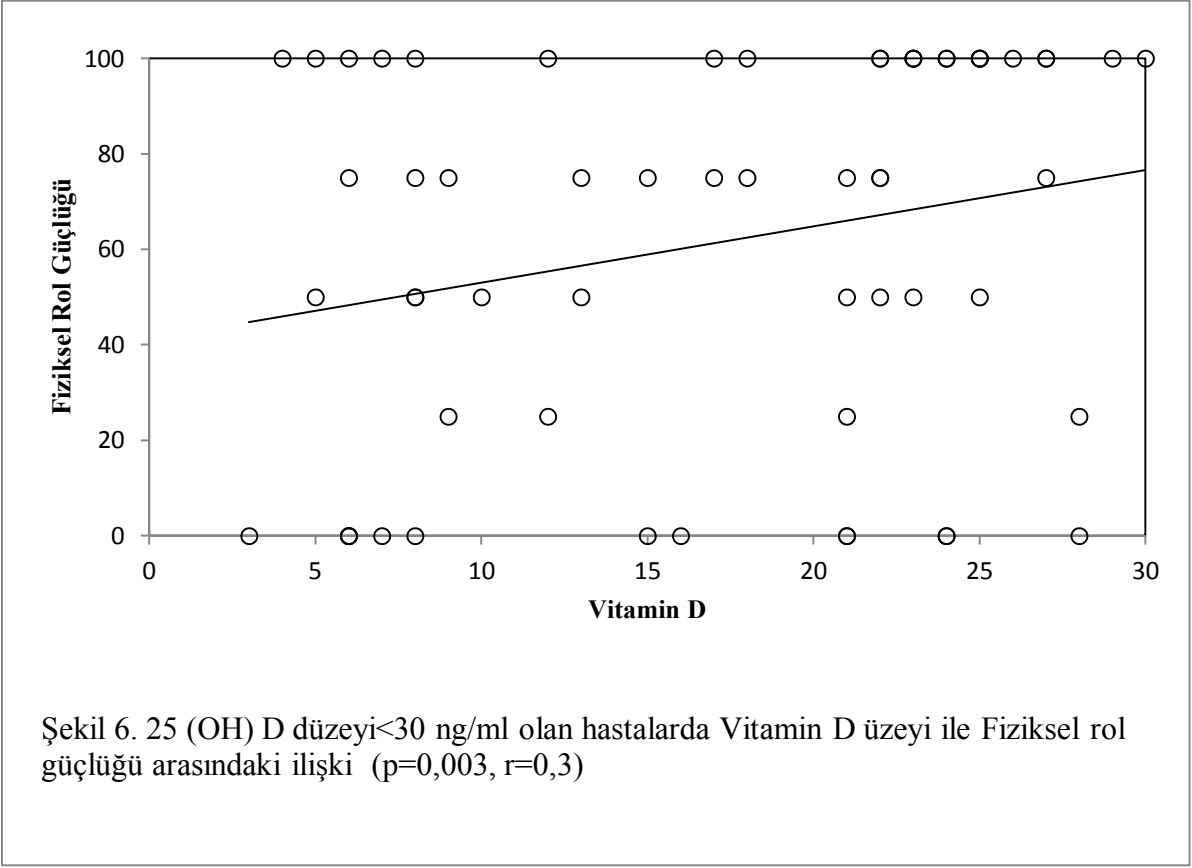
* Gruplar arası farklılık değerlendirmesinde p<0,05 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır

** İkili gruplar arası karşılaştırmada p<0,03 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirilip (toplam 60 hasta) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SF-36'nın fiziksel komponent skoru (p=0,002), mental komponent skoru (p=0,01), fiziksel fonksiyon (p=0,0002), sosyal fonksiyon (p=0,04) ile enerji ve canlılık parametreleri açısından (p=0,01) farklılık saptandı. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirildiğinde (toplam 60 hasta); Vitamin D'nin fiziksel komponent skoru (p=0,02 r=0,3) (Şekil 4), fiziksel fonksiyon (p=0,001 r=0,4) (Şekil 5), fiziksel rol gücü (p=0,03 r=0,3) (Şekil 6) ve ile pozitif yönde, PTH ile (p=0,02 r=-0,3) negatif yönde anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca Ca'un fiziksel komponent skoru ile (p=0,03 r=0,3) pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğu saptandı. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.





Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirilip toplam 60 hastanın verileri PTH değerlerine göre tertillere ayrıldığında, her 3 tertil arasında SF-36 anketinin ölçekleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII. Vitamin D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda tertiller arasındaki farklar

	Vitamin D < 30 ng/ml			
	PTH 1. TERTİL (n=20)	PTH 2. TERTİL (n=20)	PTH 3. TERTİL (n=20)	P değeri
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)	
Fiziksel Komponent Skoru	64,6 (18,0-84,0)	68,9 (42,9-90,0)	65,3 (35,7-86,0)	0,7
Mental Komponent Skoru	61,0 (35,0-88,2)	61,0 (36,3-80,8)	55,1 (33,3-89,4)	0,7
Fiziksel Fonksiyon	65,0 (0-95,0)	82,5 (15,0-100)	67,5 (20,0-95,0)	0,3
Fiziksel Rol Güçlüğü	62,5 (0-100)	75,0 (0-100)	75,0 (0-100)	0,9
Emosyonel Rol Güçlüğü	83,3 (0-100)	100 (0-100)	50,0 (0-100)	0,4
Sosyal Fonksiyon	61,1 (22,2-88,9)	66,7 (22,2-88,9)	55,5 (11,1-88,9)	0,9
Bedensel Ağrı	61,1 (22,2-100)	72,2 (33,3-100)	72,2 (22,2-100)	0,4
Mental Sağlık	68,0 (48,0-92,0)	64,0 (40,0-80,0)	60,0 (36,0-88,0)	0,5
Eneji ve Canlılık	57,5 (10,0-90,0)	52,5 (20,0-80,0)	50,0 (20,0-90,0)	0,5
Genel Sağlık	60,0 (35,0-80,0)	65,0 (40,0-80,0)	65,0 (20,0-80,0)	0,05

Yine aynı grubun verileri PTH değerine göre, normal referans aralığında olanlar (15-65 pg/ml) ve referans aralığın üzerinde olanlar (>65 pg/ml) olarak 2 gruba ayrıldığında her iki grup arasında SF-36 anketinin ölçekleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo IX).

Tablo IX. Vitamin D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda PTH değerlerine göre farklılık

	Vitamin D <30 ng/ml		
	PTH 15-65 pg/ml (n=41)	PTH >65 pg/ml (n=19)	P değeri
	Medyan (Min-Maks)	Medyan (Min-Maks)	
Fiziksel Komponent Skoru	66,6 (18,4-90,0)	63,8 (35,7-86,0)	0,4
Mental Komponent Skoru	61,5 (35,1-89,4)	53,1 (33,3-80,8)	0,2
Fiziksel Fonksiyon	70,0 (0-100)	70,0 (20,0-95,0)	0,6
Fiziksel Rol Güçlüğü	75,0 (0-100)	75,0 (0-100)	0,7
Emosyonel Rol Güçlüğü	100 (0-100)	33,3 (0-100)	0,1
Sosyal Fonksiyon	66,7 (22,2-88,9)	55,5 (11,1-88,9)	0,5
Bedensel Ağrı	66,7 (22,2-100)	66,7 (22,2-100)	0,7
Mental Sağlık	68,0 (40,0-92,0)	60,0 (36,0-84,0)	0,1
Eneji ve Canlılık	55,0 (10,0-90,0)	50,0 (20,0-85,0)	0,2
Genel Sağlık	65,0 (35,0-80,0)	65,0 (20,0-80,0)	0,5

5-TARTIŞMA

25(OH)D düzeyi, güneş ışığına maruziyet sonucu sentezlenen, diyet ve destek ürünler ile alınan vücuttaki toplam vitamin D düzeyini yansıtan ideal bir parametredir (58). Güneşe maruziyet, mevsim, enlem, cilt pigmentasyonu, yaş, obezite, diyet alışkanlıkları, karaciğer-böbrek yetmezliği gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak vitamin D eksikliği geliştiğinde vücudumuzdaki birçok organ ve sistem olumsuz etkilenmekte ve dolayısıyla yaşam kalitesi bozulmaktadır. Vitamin D eksikliğinin belirti ve bulguları sinsisi veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınmaz ve tedavi edilemez. Vitamin D eksikliğinin yaygın belirtileri bel, pelvis ve alt ekstremitelerde ağrı veya kemik rahatsızlıkları, düşme riskinde artış, bozulmuş fiziksel fonksiyon, kas ağrıları ve proksimal kas güçsüzlüğüdür (8). Vitamin D eksikliğinin, birçok organ sistemlerini olumsuz etkilediği ve buna bağlı olarak yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bilirse de, yaşam kalitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar ya senil osteoporozu olan ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılmıştır. Bu çalışmada vitamin D eksikliği, vitamin D yetersizliği olan ve vitamin D düzeyleri normal olan sağlıklı premenopozal kadınlarda yaşam kalitesinin karşılaştırılması amaçlanmış olup, özellikle vitamin D yetersizliğinin yaşam kalitesine etkisi olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır. Vitamin D'nin kas-iskelet sistemi üzerindeki etkileri bilinmesine rağmen fiziksel performans üzerindeki rolü hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Randomize-çift kör bir çalışmada ileri yaşlı kadın hastalarda kalsiyum ve vitamin D replasmanının kalça ve nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (59).

Optimal vitamin D düzeyi; dolaşımdaki PTH konsantrasyonunun maksimum supresyonu, normal kemik mineral dansitesi, kemik kaybının azalması, düşme ve kırık oranının azalması gibi birçok kriter göz önüne alınarak belirlenmelidir (60). Bu düzeyin ne olduğu konusunda kesin bir fikir birliği yoktur (Tablo X). Vitamin D eksikliği için 20 ng/ml düzeyinin sınır alınması, vitamin D tedavisinin PTH düzeyleri ve Ca absorpsiyonu üzerindeki etkisi temel alınarak kabul görmüştür (61,62). 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'den 34,6 ng/ml'ye yükseldiğinde sağlıklı postmenopozal kadınlarda kalsiyum absorpsiyonunda %45-65 oranında bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca vitamin D düzeyi 48,8 ng/ml'den 30 ng/ml'ye düştüğünde kalsiyum absorpsiyonunda anlamlı bir değişiklik olmazken, vitamin D düzeyi 34,6 ng/ml'den 20 ng/ml'ye düştüğünde absorpsiyon büyük oranda azalmaktadır (63).

Tablo X. Kırıkların önlenmesi için gerekli optimal 25(OH)D düzeyleri ve bunun sağlanabilmesi için gerekli olan vitamin D₃ dozları (60)

Araştırmacı	Optimal 25(OH)D düzeyi	Optimal düzeye ulaşmak için gereken oral Vitamin D ₃ dozu	
	(ng/ml)	µg/gün	IU/gün
Lips	20	10-15	400-600
Holick	30	25	1000
Heaney	32	40	1600
Meunier	30	20	800
Vieth	28	25	1000
Dawson-Hughes	32	25	1000

Kemik sağlığı için optimal vitamin D düzeyinin 28-32 ng/ml olması gerektiği konusunda yaygın bir görüş vardır (60). Bu çalışmada vitamin D eksikliği için 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml, yetersizlik için 21-29 ng/ml sınır kabul edilmiştir. Endokrin Topluluğunun güncellenen en son klinik pratik konsensusunda da vitamin D eksikliği için <20 ng/ml, yetersizliği için 21-29 ng/ml değerleri kabul edilmiştir (9).

Vitamin D yetersizliğinde sekonder hiperparatiroidizm, suboptimal kalsiyum absorpsiyonu ve azalmış kemik dansitesi ile birlikte subklinik miyopati bulunmaktadır. Chapuy ve arkadaşlarınca (62) Fransa'daki hipovitaminozis prevelansını saptamak için yapılan bir çalışmada, vitamin D ≤ 31 ng/ml olduğunda PTH'nın yükselmeye başladığı gösterilmiştir ve bu değer sağlıklı erişkinlerde normal 25(OH)D düzeyi için sınır olduğu bildirilmiştir. Krall ve arkadaşları (64) postmenopozal kadınlarda günlük vitamin D alımı 5,5 µg'ın altına düştüğünde, (25(OH)D düzeyinin 38 ng/ml olduğu değer), PTH sekresyonunun arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada 3 grup PTH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında yalnızca vitamin D eksikliği olan grup ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Düşük vitamin D düzeylerinde PTH düzeylerinin normal olması körleşmiş PTH yanıtı olarak kabul edilirse, bu hastalarda fonksiyonel hipoparatiroidizmin varlığı söz konusu olabilir. Vitamin D eksikliğinde PTH yanıtını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada sekonder hiperparatiroidiye göre fonksiyonel hipoparatiroidide (PTH yanıtı olmayan hastalar) vitamin D düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (65).

Fonksiyonel hipoparatiroidide sekonder hiperparatiroidiye göre; serum kalsiyumu ve 1,25(OH)₂D düşük, kemik döngüsü daha düşük ve kemik mineral dansitesi daha iyidir (65,66). Paratiroid bezindeki kalsiyum algılayıcı reseptör anormallikleri ve 1,25(OH)₂D reseptör anormallikleri ve daha nadiren paratiroid bezde büyümeyi baskılayıcı genlerin anormal ekspresyonu bu duruma neden olabilir. PTH sentezi ve onun hücrel yanıtını aracı eden enzimler kuvvetli bir şekilde magnezyuma bağımlı olduğu için, magnezyum eksikliği fonksiyonel hipoparatiroidinin bir nedeni olabilir (66).

Çalışmalarda vitamin D replasmanı ile 25(OH)D düzeyi 28-39,6 ng/ml'ye yükseltildiğinde kırık riskinde anlamlı bir azalma saptanırken, 21,6-24,8 ng/ml düzeylerinde azalma saptanmamıştır (60). Vitamin D düzeyi ile fiziksel performans arasındaki ilişkiyi değerlendiren popülasyon bazlı bir çalışmada fiziksel performans, yürüme testi, kolları göğsünün üstünde bağlı iken sandalyeden kalkma ve tek ayağının üstünde en az 10 saniye kalabilme gibi hareketler değerlendirilmiştir. Yaş ortalaması 75 olan hastalar vitamin D düzeyine göre gruplara ayrıldığında; 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olanların 25(OH)D düzeyi ≥30 ng/ml olan hastalara göre daha düşük fiziksel performans skorları olduğu görülmüştür (67). Zamboni ve arkadaşları (68), bakım evinde yaşayan ve yaş ortalaması 71 olan kadınları 25(OH)D düzeyine göre ≤15 ng/ml ve >15 ng/ml olarak iki gruba ayırmışlar ve SF-36'nın fiziksel fonksiyon ölçeğini karşılaştırmışlardır. Ancak iki grup arasında anlamlı fark bulamamışlardır. İleri yaşlılarda yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada fiziksel performansın, 25(OH)D düzeyi <10 ng/ml olan hastalarda, ≥20 ng/ml olanlara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (69). Kenny ve arkadaşları (70) bakım evindeki yaş ortalaması 77 olan ve vitamin D yetersizliği olan erkek hastaları 2 gruba ayırarak bir gruba 1000 IU/gün kolekalsiferol diğer gruba plasebo, ve ayrıca her iki gruba 500 mg/gün kalsiyum vermişlerdir. Hem iki grup arasında, hem de vitamin D replasmanı yapılan grupta replasman sonrasında yaşam kalitesini değerlendirme ölçeği olarak SF-8'in (SF-36'nın bir versiyonu) fiziksel komponent skoru ve mental komponent skoru ölçekleri açısından fark olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) ile yetersizliği (21-29 ng/ml) olan premenopozal kadınlar arasında SF-36'nın fiziksel fonksiyon ölçeği açısından anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yetersizlik olan grupta eksiklik olan gruba göre hastaların fiziksel performansının ve dolayısıyla yaşam kalitesinin daha iyi olduğu sonucuna varılmaktadır. Vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan gruplar karşılaştırıldığında vitamin D yetersizliği olan grupta fiziksel komponent skorunun yanı sıra, mental komponent skoru ve

enerji-canlılık ölçeklerinde de anlamlı bir bozukluk saptanmıştır. Bu çalışma, sağlıklı premenopozal kadınlarda vitamin D eksikliği ile yetersizliğinin yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Özellikle vitamin D'nin yetersiz düzeylerinde bile vitamin D düzeyi normal olan gruba göre kişinin hem fiziksel hem de mental komponent ölçeklerinin olumsuz etkilenmesi; belli belirsiz halsizlik, yorgunluk, yaygın vücut ağrısı ve mutsuzluk, isteksizlik, konsantrasyon güçlüğü gibi şikayetlerle gelen ve belirgin bir nedeni bulunamayan hastalarda 25(OH)D düzeylerinin de istenmesini telkin etmektedir. Vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan tüm hastalar birleştirilip ilişki analizi yapıldığında ise fiziksel komponent skoru, fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü ölçeklerinin vitamin D ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla vitamin D düzeyi arttıkça fiziksel performansta ve aktivitede iyileşme olduğu sonucuna varılmaktadır.

Vitamin D eksikliğinin yaygın ağrı sendromları ile ilişkisi konusunda farklı sonuçları olan çalışmalar olmasına rağmen özellikle osteomalazi gibi şiddetli vitamin D eksikliğinin olduğu durumlarda (25(OH)D düzeyi <8 ng/ml olduğunda) kemik ağrısı olabilir (71). Diffüz kas-iskelet ağrısı olan hastalar ile kontrol grubu olarak osteoartriti olan hastaların alındığı bir çalışmada, vitamin D düzeyi ≤ 20 ng/ml olan hastalara vitamin D tedavisi verildikten sonra (ergokalsiferol 50.000 IU/hf, 3 ay) tedavi öncesi duruma göre hastaların ağrı şikayetlerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (71). Bir başka çalışmada ise şiddetli vitamin D eksikliği olan hastalara (25(OH)D ≤ 10 ng/ml) vitamin D replasmanı yapıldıktan 3 ay sonra hastaların %95'inde sırt ağrılarının kaybolduğu gözlenmiştir (72). Bu çalışmada 3 grup arasında bedensel ağrı ölçeği açısından fark saptanmadı. Vitamin D eksikliği olan hastalarda vitamin D ile bedensel ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmalar arasındaki vitamin D eşik değerlerinin ve ağrı şikayetlerini değerlendirmek için kullanılan ölçeklerin farklı olmasının farklı yorumlara yol açtığını düşünülebilir.

Kişilerin mizaç değişikliklerinin mevsimsel değişiklik ile eş zamanlı olmakla birlikte, özellikle anksiyete ve depresyonun kış aylarında arttığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 44 sağlıklı kişi 3 gruba bölünmüş ve kış sezonunun sonunda 5 gün boyunca 400 IU, 800 IU vitamin D ve plasebo tedavisi verilmiş, vitamin D'nin anlamlı bir şekilde pozitif duygudurumu arttırdığı ve negatif duygu durumu azalttığı gösterilmiştir (73). Çalışmanın hasta popülasyonu kadın-erkek karışık ve yaş ortalaması 22'dir, bazal vitamin D düzeylerinin ne olduğu belirtilmemiştir. Vitamin D'nin doğrudan ya da dolaylı mekanizmalar ile mizacı etkilediği düşünülmektedir. Vitamin D glukoz aracılı insülin salınımını artırır. Bu durum

enerji düzeylerini artırır, triptofan prekürsörünün varlığı nedeni ile dorsal raphe nükleusunda seroterjik sistem aktive olarak serotonin artışına neden olur. Asetilkolin sentezinin artmasına ve immünmodülasyona neden olarak uyku değişimine neden olur. Lutein hormon (LH) ve testosteronu artırarak libidoyu artırır (73). Wilkins ve arkadaşları (46); yaş ortalaması 74 olan toplam 80 hastanın (40 hasta hafif Alzheimer'lı, 40 hasta non-demansif) kognitif fonksiyonlarını değerlendirdiklerinde; vitamin D eksikliğinin düşük duygu durumu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada vitamin yeterliliği >20 ng/ml, vitamin D yetersizliği <10 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Şizofen, alkol bağımlı, majör depresif hastaların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise gruplar arasında 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ açısından fark olmadığı saptanmıştır (74). Bu çalışmada 3 grup arasında mental komponent skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu fark vitamin D eksikliği ile vitamin D düzeyi normal olan gruplar arasında ve vitamin D yetersizliği ile vitamin D düzeyi normal olan gruplar arasındaydı. Bu sonuç vitamin D eksikliği olan grup için zaten beklenen bir sonuçtu. Ancak vitamin D yetersizliği olan grup ile vitamin D düzeyi normal olan grup arasında farkın saptanması klinik açıdan oldukça anlamlıdır. Burada mental komponent skorunda anlamlı fark saptanırken alt ölçeklerinde istatistiksel anlamlı fark çıkmaması hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Bu nedenle vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan 2 grup birleştirilip vitamin D düzeyi normal olan grup ile karşılaştırıldığında; mental komponent skorunun yanı sıra alt ölçeklerinden sosyal fonksiyon ve enerji/canlilik ölçekleri açısından da anlamlı fark saptandı. Çalışmaya hastaları dahil etmeden önce Beck depresyon ölçeği uygulanarak bu ölçeğe göre depresyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu değerlendirme ile istatistiksel olarak bulunan sonucun daha objektif ve güçlü olması amaçlanmıştır. Ayrıca çalışma hemen yaz aylarından sonra gelen Eylül ve Kasım ayları arasında yapıldığı için sonuçların mevsimsel değişikliklerden etkilenmesi engellenmiştir.

Vitamin D birçok dokudaki vitamin D reseptörleri aracılığıyla etkilerini göstermekte ve eksikliği durumunda özellikle kas iskelet sistemi ve sinir sistemindeki etkileri ile yürüme, denge, kas gücü, düşme ve kırık riski ile beyindeki etkileri aracılığıyla emosyonel duygu durumu üzerinde değişik etkilenmelere neden olmaktadır (75). Düşük 25(OH)D düzeyi ayrıca dolaylı olarak sekonder hiperparatiroidiye yol açarak kas fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Hayvan modellerinde PTH alımı ile protein katabolizmasının arttığı ve tip 2 kas fibrillerinin azaldığı gösterilmiştir. PTH'nin ayrıca interlökin-6 (IL-6) üretimini uyararak düşük kas kuvveti ve zayıf fiziksel performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Tüm bu

sebeplerle vitamin D eksikliği yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Literatürde vitamin D ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Anand ve arkadaşları (76) yaş ortalaması 62 olan ve diyalize giren 192 kronik böbrek hastasını; 25(OH)D düzeyi <15 ng/ml olanları vitamin D eksikliği, 15-30 ng/ml arasında olanları vitamin D yetersizliği kabul ederek, hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 anketi uygulamışlar ve düşük 25(OH)D konsantrasyonlarının düşük fiziksel aktivite ve kötü mental sağlık ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda düşük vitamin D konsantrasyonu ile fiziksel performans arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve vitamin D tedavisinden sonra fiziksel performansta iyileşme olduğu gösterilmiştir (61,67,69,77) Wicherts ve arkadaşları (67) 20 ng/ml'nin altındaki vitamin D konsantrasyonunun ileri yaşlılarda kötü fiziksel performans ile ilişkili olduğunu, fiziksel performans için 25(OH)D düzeyinin en azından 20 ng/ml olması gerektiğini bildirmişlerdir. Houston ve arkadaşları (69) yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada; ileri yaşlılarda düşük vitamin D düzeyinin kötü fiziksel performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada 25(OH)D düzeyi <30 ng/ml olan toplam 60 hastada vitamin D'nin fiziksel komponent skoru, fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol gücü ölçekleri ile pozitif yönde anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak aynı grupta PTH'un SF-36 ölçeklerinden hiçbiri ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. Yine 25(OH)D düzeyi <30 ng/ml olan hastalarda PTH değerlerine göre; normal düzeyde olanlar (15-65 pg/ml) ve referans değerlerine göre PTH değerleri yüksek olan hastalar (>65 pg/ml) olarak iki gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında SF-36 parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde 25(OH)D düzeyi <30 ng/ml olan hastalar PTH değerlerine göre tertillere ayrıldığında tertiller arasında SF-36 parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin D'nin kendisinin mi yoksa sekonder hiperparatiroidizmin mi kas dokusunda etkiye yol açtığı hala bilinmemektedir. Kas dokusundaki etkisi ile kas kuvvetinin etkilendiğini ve fiziksel aktivitenin bozulduğunu varsayarak, bu çalışmada vitamin D eksikliğini yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna varılabilir. PTH'nun beklendiği gibi vitamin D ile negatif yönde anlamlı ilişkisi varken yaşam kalitesini değerlendirmek için yapılan SF-36 anketinin hiçbir ölçeği ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum bize vitamin D'nin fiziksel performanstaki etkisinin PTH ile ilişkisiz olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar ileri yaşlı ve bakım evlerinde yaşayan kişilerde yapılmıştır. Bilinen bir

kronik hastalığı olmayan premenopozal kadınlarda SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesini değerlendiren benzer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bağlamda 25(OH)D düzeyi <30 ng/ml olan sağlıklı premenopozal kadınlarda vitamin D'nin fiziksel komponent skoru, fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol güçlüğü ölçekleri ile anlamlı pozitif yönde ilişkili olduğunun saptanması, literatürdeki yapılan diğer çalışmalara kıyasla, hasta grubunun yaş ortalaması ve bilinen kronik hastalıklarının olmaması özellikleri ile oldukça kıymetlidir. Ancak bu çalışma kesitsel bir çalışma olduğu için sebep ve etki analizinden çok ilişki değerlendirmesi yapılabilmektedir. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin fiziksel performans ile ilişkili olduğunu saptamakla birlikte nedensellik değerlendirmesinin yapılmamış olması çalışmanın zayıf noktasıdır. Bu nedenle hasta sayısının daha fazla olduğu, vitamin D tedavisi ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; Endokrin Topluluğunun en son güncellenen klinik pratik konsensusunda riskli gruplar dışında toplumda vitamin D taraması önerilmemesine rağmen çalışmamızda nonspesifik kas iskelet ağrısı ve halsizlik şikayetleri olan, ancak konsensusa göre risk faktörlerini taşımayan hastalar değerlendirildiğinde; vitamin D düzeyinin azalması ile yaşam kalitesi değerlendirmesinde özellikle fiziksel performansın olumsuz etkilendiği görülmektedir. Henüz genel bir yaklaşım olarak konsensusta yer almasa da nonspesifik fiziksel aktivitede kısıtlılık şikayetleri olan hastalarda vitamin D eksiklik ve yetersizliğinin de akla getirilerek hastaların bu yönde tetkik ve tedavi edilmesini önermekteyiz. Bu önerinin ilerleyen dönemlerde yapılacak olan daha geniş çaplı araştırmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

6-KAYNAKLAR

- 1: Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:619-30.
- 2: Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (Çeviri editörü: Sağlık Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-205.
- 3: Shinchuk LM, Holick MF. Vitamin D and rehabilitation: improving functional outcomes. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:297-304.
- 4: Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:381-400
- 5: Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24:1017-29.
- 6: Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8.
- 7: Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471-8.
- 8: Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009;80:841-6.
- 9: Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad H, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
- 10: Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik Kemik Hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji* (Çeviri editörü: Arslan M). 8. Baskı, Ankara: Günes Tıp Kitabevleri, 2009:281-345.
- 11: DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689-96.
- 12: Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5387-91.

- 13: Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:677-81.
- 14: Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 1203-68.
- 15: Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- 16: Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116:2062-72.
- 17: Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4:1-7
- 18: Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993;91:2552-5.
- 19: Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611-5.
- 20: Holick MF, Krane SM. Kemik ve Mineral Metabolizmasına Giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, KasperDL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çeviri editörü: Sağlıkker Y).* 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-205.
- 21: Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:243-53,
- 22: Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1678-88.
- 23: Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005;62:265-81.
- 24: Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362-71.

- 25: Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol.* 2005;81:1287-90.
- 26: Holick MF. MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1092-3.
- 27: Parisi AV, Wilson CA. Pre-vitamin D effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005;21:303-10.
- 28: Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res.* 2007;16:1491-9.
- 29: Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
- 30: Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:1-11.
- 31: Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:789-95.
- 32 Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1463-70.
- 33: Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85:916-23.
- 34: Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, Charles P, Eriksen EF. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000;66:419-24.
- 35: Uysal AR. Paratiroid ve Metabolik Kemik hastalıkları. In: Erdoğan G. Eds. Koloğlu Endokrinoloji ve Temel Klinik. 2. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005:287-331.
- 36: Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:287-301

- 37: Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:698-706.
- 38: Ponsonby AL, McMichael A, Van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology.* 2002;181-182:71-8.
- 39: Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998;352:709-10.
- 40: Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.
- 41: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1247-57.
- 42: Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus?. *Nutr Res Rev.* 2005;18:175-82.
- 43: Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358:1500-3.
- 44: Penckofer S, Kouba J, Wallis DE, Emanuele MA. Vitamin D and diabetes: let the sunshine in. *Diabetes Educ.* 2008;34:939-949
- 45: Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing "D"ecline?. *Mol Aspects Med.* 2008;29:415-22
- 46: Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14:1032-40.
- 47: Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. Vitamin D and depression: where is all the sunshine? *Issues Ment Health Nurs.* 2010;31:385-93.
- 48: Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:247-57.

- 49: Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29:21-30.
- 50: Holick MF, Chen TC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080-6.
- 51: Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:142-6.
- 52: Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:537-540S.
- 53: Ferrans CE, Zerwic JJ, Wilbur JE, Larson JL. Conceptual model of health-related quality of life. *J Nurs Scholarsh.* 2005;37:336-42.
- 54: Yazıcı K, Tot Ş, Biçer A, Yazıcı A, Buturak V. Bel ve Boyun Ağrısı Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi. *Klinik Psikiyatri* 2003;6:95-101
- 55: Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:903-12.
- 56: McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care.* 1993;31(3):247-63.
- 57: Aydemir Ö, Köroğlu E. Beck Depresyon Envanteri. In: Aydemir Ö, Köroğlu E, Eds. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler.* Ankara, HYB Basım Yayın, 2009: 147-8.
- 58: Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. 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.* 2011;96:53-8.
- 59: Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42.
- 60: Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16:713-6.

- 61: Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int.* 2005;16:1425-31.
- 62: Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7:439-43.
- 63: Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:142-6.
- 64: Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1989;321:1777-83.
- 65: Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Parathyroid response to vitamin D insufficiency: relations to bone, body composition and to lifestyle characteristics. *Clin Endocrinol.* 2008;69:29-35.
- 66: Sahota O, Mundeley MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone.* 2004;35:312-9.
- 67: Wicherts IS, Van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2058-65.
- 68: Zamboni M, Zoico E, Tosoni P, Zivelonghi A, Bortolani A, Maggi S, Di Francesco V, Bosello O. Relation between vitamin D, physical performance, and disability in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:7-11.
- 69: Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:440-6.

- 70: Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;5:1762-7.
- 71: Warner AE, Arnspiger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008 ;14:12-6.
- 72: Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28:177-9.
- 73: Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology.* 1998;135:319-23.
- 74: Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritz J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm.* 2000;107:839-42.
- 75: Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:893-8.
- 76: Anand S, Kaysen GA, Chertow GM, Johansen KL, Grimes B, Dalrymple LS, Kurella Tamura M. Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and health-related quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3683-8.
- 77: Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:752-8.

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabi dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- | | | | |
|-----------|--|-----------|---|
| 1 | (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum. | 12 | (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum. |
| 2 | (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyeceğim gibi geliyor. | 13 | (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum. |
| 3 | (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. | 14 | (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum. |
| 4 | (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum. | 15 | (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum. |
| 5 | (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum. | 16 | (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum. |
| 6 | (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınlığım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum. | 17 | (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum. |
| 7 | (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum. | 18 | (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim. |
| 8 | (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm. | 19 | (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| 9 | (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum. | 20 | (0) Sekse karşı ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum. |
| 10 | (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum. | 21 | (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıdığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilirim diye düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor. |
| 11 | (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum. | | |

Toplam BECK-D skoru:.....

Hasta adı soyadı:

Tarih:

SF 36

1. Genel olarak sağlığını için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesine karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığını nasıl değerlendirirsiniz?

a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
c) Bir yıl öncesine hemen hemen aynı
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığını şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığını sonucunu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucunu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığını veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem evişlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan olduğunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman b)Çoğu zaman c) Bazen d)Nadiren e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					