



**T.C.**  
**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİN EKSİKLİĞİ İÇİN ÜRİNER KALSİYUM EŞİK  
DEĞERİ BELİRLEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. SEFER ASLAN**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. SERDAR OLT**

**ADYAMAN 2018**



**T.C.**  
**ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**D VİTAMİN EKSİKLİĞİ İÇİN ÜRİNER KALSİYUM EŞİK  
DEĞERİ BELİRLEMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. SEFER ASLAN**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. SERDAR OLT**

**ADYAMAN 2018**

## ONAY SAYFASI

**Yrd. Doç. Dr. Serdar OLT danışmanlığında Dr. Sefer ASLAN tarafından yapılan “ D Vitamin Eksikliği İçin Üriner Kalsiyum Eşik Değeri Belirlemesi ” başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA /YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.**

**BAŞKAN**

**ÜYE**

**ÜYE**

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.gün.../ay.../yıl.**

**Prof. Dr. ....**

**Adıyaman Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitiminin son bölümünün bir parçası olan bu tezin ilk kısmında asistanlık eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Serdar OLT' a,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım; Doç. Dr. Emin Murat AKBAŞ'a, Doç. Dr. Yusuf BİLEN'e, Doç. Dr. ALİ GÜREL'e, Yrd. Doç. Dr. Levent DEMİRTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. R. İlyas ÖNER'e, Yrd. Doç. Dr. M. Yavuz SELÇUK'a, Yrd. Doç. Dr. Ayşe Şahin TUTAK'a, Yrd. Doç. Dr. Nurhan BİLEN'e ve Yrd. Doç. Dr. Fatma AKBAŞ'a

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarım ve tüm dahiliye servisi personeline, diğer branş rotasyonlarında eğitimime yardımcı olan hocalarım, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm arkadaşım, dostum Doç. Dr. Mehmet TEKİN'e,

Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, uzmanlık eğitimime hazırlandığım dönemde ve asistanlık döneminde hep destek veren, hayatımı paylaştığım eşim Kübra'ya ve kızlarım Merve'ye, Zeynep'e ve İpek'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. D VİTAMİNİ.....	4
2.1.1. Tanım ve yapısı.....	4
2.1.2. D vitamininin kaynakları.....	4
2.1.3. D vitamininin Sentezi.....	5
2.1.4. D vitamini Metabolizması.....	7
2.1.5. D vitamini sentezini Etkileyen Faktörler.....	9
2.1.6. D vitamininin Hedef Dokulardaki Etkileri.....	12
2.1.6.1. D vitamininin kemik üzerine etkileri.....	13
2.1.6.2. D vitamininin solunum sistemi üzerine etkileri.....	14
2.1.6.3. D vitamininin immun sistem üzerine etkileri.....	15
2.1.6.4. D vitamininin kardiyovasküler sistem üzerine.....	15
2.1.6.5. D vitamininin obezite üzerine etkileri.....	16
2.1.6.6. D vitamininin pankreas üzerine etkileri.....	16
2.1.6.7. D vitamininin kanser üzerine etkiler.....	17
2.1.6.8. D vitamininin nörolojik hastalıklar üzerine etkileri.....	17
2.1.7. Vitamin D eksikliği.....	18
2.1.8. Vitamin D intoksikasyonu.....	23
2.2. KALSİYUM.....	23
2.2.1. Kalsiyum metabolizmasını kemikte etkileyen faktör.....	26
2.2.2. Kalsiyum metabolizmasını bağırsakta etkileyen faktörler.....	26
2.2.3. Kalsiyumun Renal Metabolizması.....	27
2.3. PARATİROİD HORMON (PTH).....	28
2.3.1. PTH Metabolizması.....	28
2.3.2. PTH Etkileri.....	29
2.3.2.1. PTH Renal Etkisi.....	30
2.3.2.2. PTH Kemik Üzerine Etkisi.....	31
2.3.2.3. PTH Bağırsak Üzerine Etkisi.....	32
2.4. MAGNEZYUM.....	33
2.4.1. Magnezyumun Yapı ve Metabolizması.....	33
2.4.2. Magnezyumun Kaynakları ve İhtiyacı.....	34
2.4.3. Magnezyumun Fonksiyonu.....	34
2.5. FOSFOR.....	35
2.5.1. Fosforun Metabolizması.....	35
2.6. ALKALEN FOSFATAZ.....	36
2.7. ALBUMİN.....	37

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	39
3.1. Çalışmaya Alınan Hastalar.....	39
3.2. Araştırmanın Tipi.....	40
3.3. Çalışma Yöntemi.....	40
3.4. İstatistiksel Analizler .....	41
3.5. Etik Kurul Onayı.....	41
<b>4. BULGULAR</b> .....	42
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	51
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b> .....	60
6.1 SONUÇLAR.....	60
6.2 ÖNERİLER.....	60
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	62



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALP	Alkale Fosfataz
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
ATP	Adenozin Trifosfat
AVP	Arginin Vazopressin
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
BP	Bağlayıcı Protein
Ca	Kalsiyum
CARS	Kalsiyum Algılama Reseptörü
DBP	D Vitamin Bağlayıcı Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HT	Hipertansiyon
IFN-gama	İnterferon gama
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
M-CSF	M-Koloni Stimüle Edici Faktör
NO	Nitrik Oksit
NOS	National Osteoporosis Society
OPG	Osteoprotegerin
P	Fosfor
PTH	Paratiroid Hormon
RAA	Renin Anjiyotensin Aldosteron
RANKL	Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B ligand
TG	Trigliserit
TRPV-5	Transient Receptor Potential Vanilloid-5
TRPV-6	Transient Receptor Potential Vanilloid-6
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
USG	Ultrasonografi
UVB	Ultraviyole B
VDR	Vitamin D Reseptörü
VLDL-K	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
25(OH)	25-Hidroksilasyon
25(OH)D	25-Hidroksi vitamin D
1,25(OH)2D3	1,25-Dihidroksi vitamin D3

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1. Vitamin D yapısı.....	4
Şekil 2. Ciltte vitamin D sentezi.....	6
Şekil 3. Vitamini D sentezi ve metabolizması.....	8
Şekil 4. D vitamininin fonksiyonu ve metabolizması.....	9
Şekil 5. Vitamin D'nin metabolizması ve hormonal regülasyonu.....	10
Şekil 6. Vitamin D'nin metabolik ve etkileri: serum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile kemik metabolizması üzerine etkileri	11
Şekil 7. D vitamini sentezi ve metabolizmasında rol oynayan etkenler...	12
Şekil 8. Paratiroid hormon sentezi.....	29
Şekil 9. Paratiroid hormonun vücuttaki etkileri.....	31
Şekil10. PTH, kalsiyum ve fosfor dengesi ve etkili faktörler.....	35
Şekil 11. Serum fosfor regülasyonu ve etkili faktörler.....	36
Şekil 12. Hastaların gruplara göre dağılımı.....	42
Şekil 13. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	43
Şekil 14. Hastaların yaşa göre dağılımı.....	44
Şekil 15. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri arasındaki korelasyon	49
Şekil 16. Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri arasındaki korelasyon	50



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Diyetle alınan besinlerde bulunan vitamin D miktarları.....	5
<b>Tablo 2.</b> Günlük alınması önerilen kalsiyum miktarının yaş gruplarına göre dağılımı	14
<b>Tablo 3.</b> Vitamin D eksikliği nedenleri .....	18
<b>Tablo 4.</b> Vitamin D düzeyi ve ilgili karakteristik durumlar.....	19
<b>Tablo 5.</b> Vitamin D eksikliği nedenleri ve ilişkili hastalıklar.....	22
<b>Tablo 6.</b> Kalsiyumun hücre dışındaki fonksiyonları.....	24
<b>Tablo 7.</b> Kalsiyum emiliminde etkili faktörler.....	25
<b>Tablo 8.</b> Grupların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 9.</b> Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo10.</b> Grupların tam kan sayımı parametreleri açısından değerlendirilmesi	47
<b>Tablo 11.</b> D vitamin eksikliği ve kontrol gruplarının idrarda kalsiyum atılımı açısından değerlendirilmesi	48
<b>Tablo 12.</b> Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki korelasyonun incelenmesi	48
<b>Tablo 13.</b> Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki korelasyonun incelenmesi	49

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada D vitamini eksikliği olan bireylerde serum vitamin D düzeyleri ile üriner kalsiyum atılımı arasında bir ilişki olup olmadığı ve anlamlı bir ilişki saptanması durumunda üriner kalsiyum atılımı eşik değerinin belirlenmesi amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışma Şubat 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında yapılmış olup, çalışmaya Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar polikliniğinde görülen, 30-50 yaş arası 400 gönüllü dahil edildi. Vitamin D düzeylerini veya idrar kalsiyum atılımını etkileyebileceğinden idrar yolu enfeksiyonu saptanan 38 vaka, kreatinin yüksekliği saptanan 10 vaka ve D vitamini yetersizliği saptanan 33 vaka çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmamıza 319 vaka dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik-diastolik kan basınçları gibi demografik verileri ile tam kan sayımı, serum 25-OH vitamin D, parathormon (PTH), kalsiyum, albumin, fosfor, tiroid stimulan hormon (TSH), magnezyum, lipid profili (total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL), alkalen fosfataz, kreatinin ve idrarda kalsiyum, kreatinin düzeyleri dökümente edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 319 vakadan 265'i D vitamini eksikliği grubunda, 54'ü kontrol grubunda (D vitamini normal seviyelerde) idi. D vitamini eksikliği ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. D vitamini eksikliği grubunun PTH değerleri ortalama  $88,57 \pm 69,08$  ng/L iken kontrol grubunda ortalama  $55,52 \pm 27,08$  ng/L idi ( $p=0,001$ ). D vitamini eksikliği grubunun kalsiyum değerleri ortalama  $9,56 \pm 0,46$  mg/dL ve kontrol grubunda ortalama  $9,95 \pm 2,73$  mg/dL idi ( $p=0,032$ ). Parathormon değerleri D vitamini eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kalsiyum değerleri D vitamini eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. İki grup arasında fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, kreatinin, albümin, TSH, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Spot idrarda

kalsiyum değerleri D vitamini eksikliği grubunda ortalama  $9,63\pm 8,17$  mg/dL (min. 0,43 ve max. 56,38) iken kontrol grubunda  $10,81\pm 8,74$  mg/dL (min. 0,81 ve max. 41,00) idi ( $p=0,337$ ). Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı D vitamini eksikliği grubunda ortalama  $0,08\pm 0,06$  ve kontrol grubunda  $0,09\pm 0,07$  idi ( $p=0,197$ ). D vitamini eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ( $r:0,058$  ve  $p:0,298$ ) ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları ( $r:0,060$  ve  $p:0,288$ ) arasında korelasyon saptanmadı

**Sonuç:** alışmamızda vitamin D eksikliği saptanan vakalarda kontrol grubuna göre idrarda kalsiyum atılımı bir miktar azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda vitamin D düzeyleri ile idrarda kalsiyum atılımı arasında korelasyon saptanmadı. Bulgularımız spot idrarda ölçülen kalsiyum değerlerinin, vitamin D eksikliğini saptamada yararlı bir belirteç olabileceğiyle ilgili yeterli kanıt sunmayıp, bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalsiri, parathormon, spot idrarda kalsiyum, vitamin D eksikliği

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to determine whether there is a relationship between serum vitamin D levels and urinary calcium excretion in patients with D vitamin deficiency and to determine the threshold value, if there is any relationship.

**Materials and methods:** This study was carried out between February 2016 and January 2017 at Erzincan University Medical Faculty. 400 volunteers without any chronic disease admitted to department of Internal Medicine Policlinic between the ages of 30-50 years who did not use a medication that could affect the vitamin D level and urinary calcium excretion were included in this study. Because they can affect vitamin D levels and urinary calcium excretion; 38 cases with urinary tract infection, 10 cases with high creatinine levels and 33 cases with vitamin D insufficiency were excluded from the study. In the end, 319 cases were included to our study. Demographic data such as sex, age, height, body mass index, systolic-diastolic blood pressure and complete blood count, serum 25-OH vitamin D, parathyroid hormone (PTH), calcium, albumin, phosphorus, thyroid stimulin hormone (TSH), magnesium, lipid profile (total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL) alkaline phosphatase, creatinine and urinary calcium, creatinine levels were documented.

**Results:** Of the 319 volunteers in our study; 265 were in the vitamin D deficiency group and 54 were in the control group (Vitamin D is in normal levels). There is no statistically significant difference between volunteers and control group in terms of gender, age, body mass index, systolic and diastolic blood pressures. The mean PTH value of the vitamin D deficiency group was  $88.57 \pm 69.08$  ng / L while the mean value of the control group was  $55.52 \pm 27.08$  ng / L ( $p = 0.001$ ). The mean calcium value of the vitamin D deficiency group was  $9,56 \pm 0,46$  mg / dL and  $9,95 \pm 2,73$  mg / dL in the control group ( $p = 0,032$ ). Parathormone values were significantly higher in the vitamin D deficiency group than control group, while calcium values were found to be significantly lower. No statistically significant differences were found between two groups in terms of phosphorus, alkaline phosphatase, magnesium, creatinine, albumin, TSH, total cholesterol, triglyceride, LDL cholesterol, HDL

cholesterol and complete blood count. Mean calcium value in the spot urine was  $9,63 \pm 8,17$  mg / dL (min 0,43 and max 56,38) in the vitamin D deficiency group and  $10,81 \pm 8,74$  mg / dL in the control group (min 0,81 and max 41.00) ( $p = 0.337$ ). Calcium / creatinine ratio in the spot urine was  $0.08 \pm 0.06$  in the D deficiency group and  $0.09 \pm 0.07$  in the control group ( $p = 0,197$ ). No statistically significant difference was found between the vitamin D deficiency group and the control group in terms of calcium levels in spot urine and calcium / creatinine ratio in spot urine. There was no correlation between vitamin D levels and calcium values in spot urine ( $r: 0.058$  and  $p: 0.298$ ) and calcium / creatinine ratios in spot urine ( $r: 0.060$  and  $p: 0.288$ ).

**Conclusion:** In our study, urinary calcium excretion was slightly decreased in patients with vitamin D deficiency, but there was no statistically significant difference in urinary calcium excretion between volunteers and the healthy control group. Also there was no correlation between vitamin D levels and urinary calcium excretion. Our findings do not indicate enough evidence that calcium value in spot urine is a useful marker for detecting vitamin D deficiency, so further detailed studies are necessary in this issue.

**Keywords:** Calciuria, parathormone, calcium in spot urine, vitamin D deficiency

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D adipoz dokuda çözünen steroid yapısında bir hormondur. Vitamin D'nin esas kaynağı, ultraviyole B (UVB) ışınlarının güneşten alınması sonrasında derinin epidermis tabakasından üretimidir. Özellikle yumurta sarısı, bazı balıklar ve balık yağı gibi besinlerde de az miktarda D vitamini bulunur (1). Diyetle alınan ya da UVB ışınlarıyla deriden sentezlenen vitamin D öncülleri öncelikle karaciğerde 25 hidroksilasyona (25-OH), sonra böbrekte 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D3'e (1,25(OH)2D3) dönüşür. Aktif D vitamini hücrede çekirdeği içerisindeki reseptörüne bağlanarak etki gösterir (2).

Vücutta birçok hücrede etkili olan vitamin D özellikle kemik ve kalsiyum metabolizması üzerinde düzenleyici role sahiptir. D vitamini yağda eriyen ve diğer vitaminlerin aksine vücutta sentezlenen sekosteroid yapıda bir vitamindir (3). Optimal düzey; D vitamini seviyesinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır. Vitamin D yetersizliği, D vitamin düzeyinin 21-29 ng/ml arasında olması; D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması ise vitamin D eksikliği olarak değerlendirilir (4).

D vitamini sentezi güneş ışınları haricinde mevsimler, yaş, deride bulunan melanin pigment miktarı, besinler, giyim tarzı, coğrafi konum ve güneş koruyucu kremler gibi faktörlerden de etkilenir (5).

D vitamini PTH, kalsiyum ve fosfor seviyelerini belirli aralıkta tutarak metabolik ve nöromuskuler sistem stabilizasyonu ve uygun kemik mineralizasyonunu sağlar. Bu etkilerini bağırsaktan kalsiyum ve fosfor geri emilimini yaparak gerçekleştirir (6).

Vitamin D eksikliği için önemli risk faktörlerinden biri obezitedir. Obez bireylerde deri altı yağ dokusunda D vitamininin birikmesine bağlı olarak biyoyararlanımda azalma sonucu D vitamini eksikliği görülür (7,8). Vitamin D seviyesi, obez kişilerde yapılan birçok çalışmada düşük olarak tespit edilmiştir (9,10). Vitamin D'nin sentezlendiği yerlerin dışında da birçok yerde etki göstermesi, vücuttaki farklı metabolik olaylarda rol alması nedeniyle daha çok bir hormon olarak

değerlendirildiği ve vücuttaki birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11,12).

D vitamini eksik olan bireylerde vücutta farklı semptomlar görülmekle beraber birçok sistemi etkilemektedir. Özellikle bireyin iyilik hali etkilenmekte ve bu durum yaşam kalitesine olumsuz yansımaktadır. Yaşam kalitesi; insanda fiziksel, duygusal ve sosyal anlamda iyilik halidir (13).

İnsanda kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinden ziyade; iyilik hali ve genel sağlığın korunmasında, plazmada normal D vitamini seviyelerinin korunması ve gerekli D vitamini replasmanının yapılması önemlidir (14).

Yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliğinin toplumda görülen en önemli sonuçlarından biri de kardiyovasküler hastalık oranında ciddi artış olmasıdır (15,16).

Vitamin D reseptörü (VDR) vücutta çoğu dokuda bulunur ve kemik dokusuyla beraber gastrointestinal, kardiyovasküler, hematopoietik, nöromuskuler ve immün sistem üzerinde etkili olduğu son yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17,18,19). Vitamin D'nin vasküler kalsifikasyonu inhibe ettiği, vasküler kaslarda proliferasyonu baskıladığı, anti-inflamatuvar sitokin oranını yükselterek pro-inflamatuvar sitokinlerin oranını düşürdüğü yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda da vitamin D eksikliğinin etyolojide rol oynadığına dair veriler artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin D reseptörünün renin anjiyotensin aldosteron (RAA) sisteminin regülasyonunda negatif etkili olduğu gösterilmiştir (20,21).

Yapılan gözlemsel çalışmalarda D vitamini eksikliğinde görülen hastalıkların spektrumu hem yaygın hem de endişe vericidir. Bu çalışmalarda özellikle kuzey yarım kürede bulunan ülkelerde D vitamini eksikliği daha yaygındır (22).

D vitamini eksikliği toplumda sık görülmekle beraber bazı meslek gruplarında daha fazla görülebilmektedir. Özellikle sağlık çalışanları sık nöbet tutmaları, sabah işe erken gidip, işten geç saatlerde çıkmaları nedeniyle güneş ışınlarına daha az maruz kaldıklarından D vitamini eksikliğinin en fazla görüldüğü

meslek grubundandır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) yapılan bir çalışmada da iç hastalıkları'nda eğitim gören araştırma görevlilerinin %74'ünde vitamin D seviyesinin 50 nmol/L'den (20 ng/dL) daha düşük olduğu saptanmıştır (23).

Ülkemizde de D vitamini eksikliği, bulunduğu coğrafi konum ve giyim tarzı nedeniyle sık görülmektedir. Bu çalışmamızda iç hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalarda D vitamini eksikliği ile idrarda kalsiyum atılımı arasındaki korelasyonu incelemeyi ve eğer korelasyon var ise D vitamini eksikliği olan hastalarda üriner kalsiyum eşik değerini saptamayı hedefledik. Serum D vitamini düzeyi ölçme yöntemlerinin pahalı olması ve tüm sağlık kurumlarında çalışılmaması nedeniyle, idrardaki kalsiyum eşik değerlerinin hem daha ucuz hem de tüm sağlık kurumlarında uygulanabilecek bir tarama yöntemi olup olmadığını belirlemek amacıyla bu çalışma dizayn edildi.



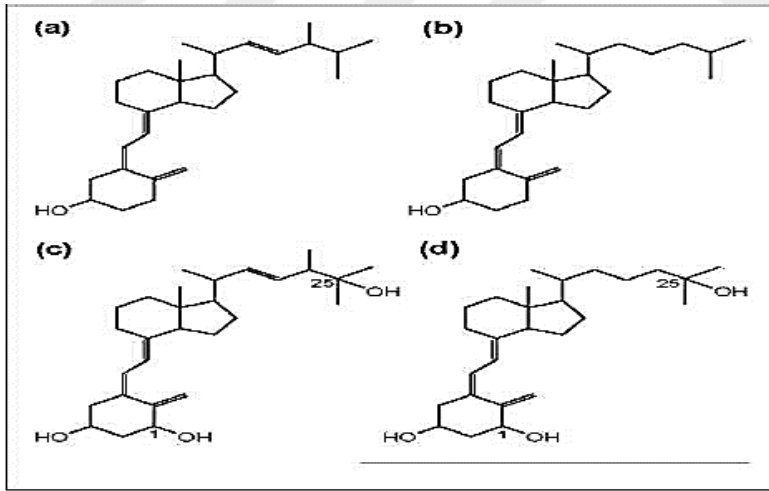
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D VİTAMİNİ

#### 2.1.1. Tanım ve Yapısı

Vitamin D, yağda çözünen sekosterollerini içermesi nedeniyle yapıca kolesterole benzerlik gösterir. D vitamininin esas kaynağı ultraviyole-B (UVB) ışınla ciltten seztezlenen ve ayrıca kolekalsiferol olarak da adlandırılan D3 formudur (Şekil-1). Ergokalsiferol olarak adlandırılan D2 formu besinlerle alınıp daha az miktardadır (24).

D3 vitamini, yapısında 24-metil gurubu ve 22-23 karbonlarında çift bağ olmaması ile D2 vitamininden ayrılır. Vitamin D3 daha aktif olup ayrıca plazma yarı ömrü de daha uzundur. Vitamin D3 ciltte sentezi haricinde sentetik olarak da elde edilip proteine daha fazla bağlanmaktadır (24).



**Şekil-1:** Vitamin D Yapısı: a) Ergokalsiferol b) Kolekalsiferol c) 1,25-dihidroksiergokolekalsiferol d) 1,25-dihidroksikolekalsiferol (25)

#### 2.1.2. D Vitamininin Kaynakları

Vücutta bulunan D vitamininin %85'i deride UV-B ışınlarının doğrudan etkisiyle 7-dehidrokolesterolden meydana gelirken, %15'i de besinlerden sağlanır (6).

Vitamin D'nin asıl kaynağı endojen olarak üretilen kolekalsiferoldür. Bitkisel sterollerle oluşan ergokalsiferol süt ürünlerinin güçlendirilmesinde kullanılır (26).

Besinlerde az miktarda bulunduğundan D vitamininin diyetle alımı sınırlıdır. D vitamini besinlerde sardalya, somon, uskumru gibi yağ oranı fazla balıklarda ve yumurtanın sarısında bulunmaktadır (1). Besinlerde bulunan D vitamin miktarları **Tablo 1'de** gösterilmiştir (27).

**Tablo-1:** Diyetle alınan besinlerde bulunan vitamin D miktarları (100 gr'da)

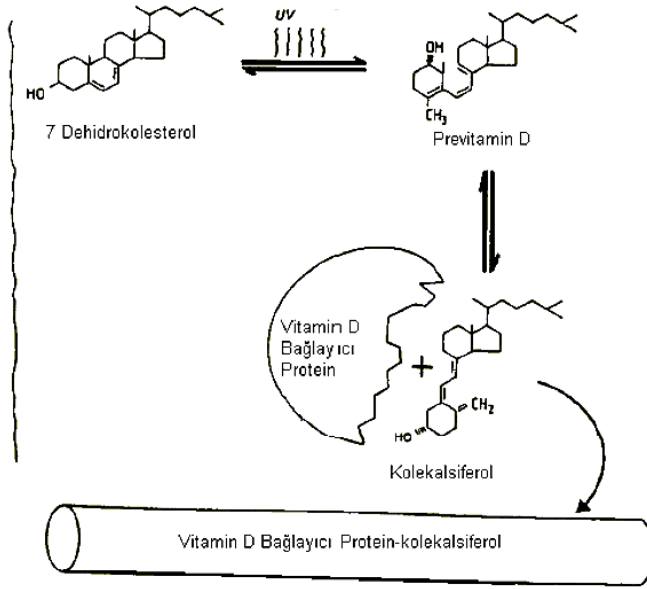
Sığır eti, domuz ciğeri = 15 IU	Morina karaciğer yağı = 24000 IU
Yılan balığı = 200 IU	Tam yumurta = 36 IU
Uskumru = 345 IU	Yumurta sarısı = 20 -100 IU
Sardalya (konserve) = 184 IU	Süt kreması = 50 IU
Ton balığı (konserve) = 144 IU	Tereyağı = 35 IU
Somon (pişmiş) = 360 IU	Peynir = 12 IU

### 2.1.3. D Vitamininin Sentezi

Vitamin D ihtiyacı vücutta endojen olarak sentezlenir ya da dışarıdan besinlerle karşılanır. D2 vitamini (Ergokalsiferol) diyetle hayvansal besinlerle (karaciğer, balık gibi) alınmaktadır (Bkz. Tablo-1). Vitamin D3 (kolekalsiferol) ise derinin UV-B ışınlarına maruziyeti ile oluşur. Vitamin D3 (kolekalsiferol) ciltte stratum granuloza tabakasında bulunan 5  $\alpha$ -kolestandan 290-310 nm dalga boyundaki UV-B ışınlarının etkisi ile 7-dehidrokolesterolden oluşur (Şekil-2) (28).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çocuklarda günlük D vitamini ihtiyacını 400 IU olarak önermektedir (6). D2 ve D3 vitamininin her ikisi de safra tuzlarını etkisiyle üst ince bağırsaklardan emilip, lenfatik sistem aracılığıyla kana ulaşır, burada D vitamin bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır. 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) Karaciğerde kolesterolden sentezlenerek, kan aracılığıyla deride

bulunan malpighi tabakasına gelir ve malpighi tabakasında ultraviyole ışınlarıyla kolekalsiferole dönüşür (29).



Şekil-2: Ciltte vitamin D sentezi (19).

Vitamin D eksikliğinin gelişmemesi için yılın D vitamini açısından en uygun dönemlerinde güneş ışınlarına düzenli olarak maruz kalmak gerekir (30).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> metaboliti, 25(OH)D'den çok daha aktiftir (100-500 kez). 25(OH)D inaktif olup dolaşımda esas olan D vitamini formudur ve miktar olarak plazmada 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün 1000 katı kadar konsantrasyona sahiptir (31).

25(OH)D serumda 21 günlük yarı ömre sahip iken 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 6-8 saatlik yarı ömre sahip ve birçok metabolik durumdan etkilenir. Bu nedenle 25(OH)D serumda D vitamini seviyesini daha iyi yansıtır (31,32).

Güneş ışınlarının etkisinin azalmasıyla beraber D vitamini etkisi de azalır, D vitamini etkisini azaltan diğer etkenler ise mevsim, rakım, güneş altında kalınan zaman, güneşe maruz kalan vücut alanı, coğrafik bölge ve ırk sayılabilir. Ayrıca güneş kremleri de D vitamini sentezini azaltmaktadır. Yaş artışı ve derideki melanin de D vitamini sentezini olumsuz etkilemektedir (33).

#### 2.1.4. D Vitamininin Metabolizması

Besinlerle alınan vitamin D duodenum ve jejunumdan emilir, D vitamini emildikten sonra şilomikronlarla birleşerek önce lenfatik sisteme, lenfatik sistemden de venöz sisteme geçer. Endojen olarak üretilen ya da besinlerle alınan D2 ve D3 vitamini lipid dokuda depo edilerek gereğinde dolaşıma salınır (1) D vitamini aktivasyonu için 25 Hidroksilasyon karaciğer mikrozomlarında gerçekleşen ilk basamaktır. 25 Hidroksilasyon ayrıca bağırsak ve böbrekte de az miktarda gerçekleşir (29). Böbrekte D vitamininin 2. Hidroksilasyon basamağı proksimal tübülde gerçekleştirilir. 25(OH)D3 kalsiyum kofaktörlüğünde 1,25(OH)2D3 pirimidin nükleotidleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu form vitamin D'nin en aktif şeklidir (29).

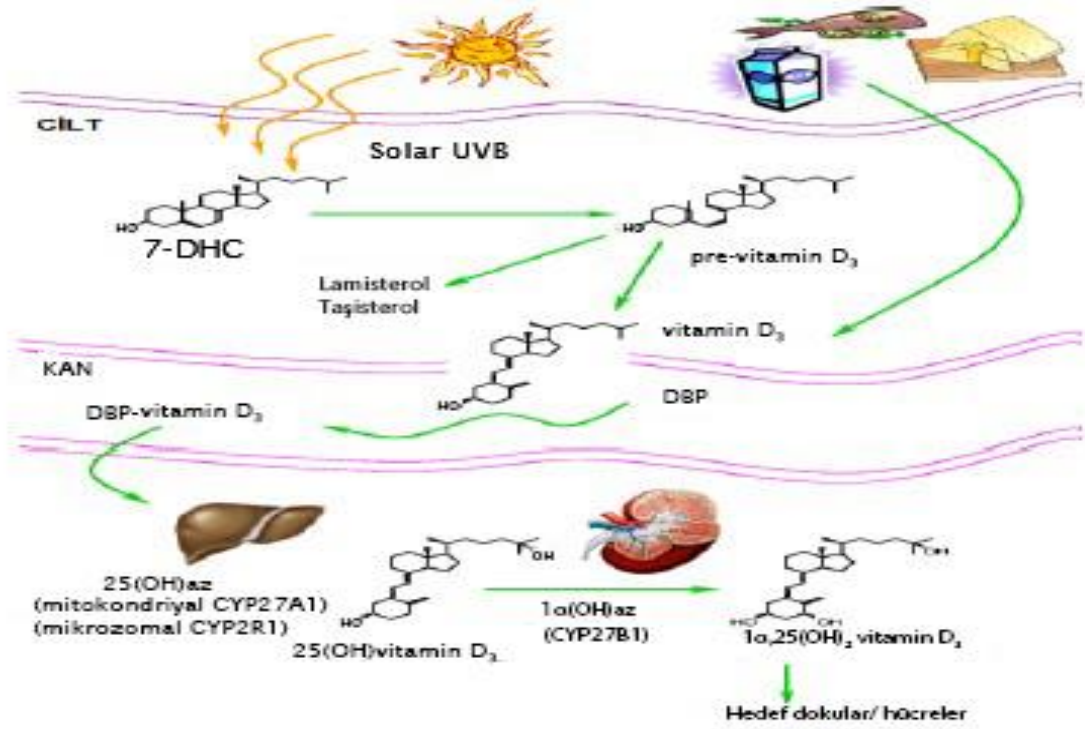
D vitamini dolaşımında  $\alpha$ -globulin yapısındaki D vitamin bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır. DBP normalde vücuda alınan vitamin D'nin 5 katını bağlayacak kadar konsantrasyona sahiptir. Vücutta bulunan DBP konsantrasyonu intoksikasyonlarda önemli bir savunma mekanizmasıdır (34).

D vitamini adipoz dokuda emilime uğradığından tümü 25(OH)D'ye dönüştürülemez (35).

1,25(OH)2D3 PTH etkisiyle proksimal tübülüs hücrelerinde sentez edilmektedir. Böbrek haricinde granülatöz dokularda, kemik ve plasentada da sentezlenebilir (Şekil-3) (6). Vitamin D kemik, ince bağırsak, böbrek, paratiroid bez, beyin, pankreas ve epitelde reseptörleri olan steroid yapıda bir hormon olarak kabul edilir. Fosfor ve kalsiyum metabolizmasında D vitamini ile beraber parathormon ve kalsitonin de rol oynar (36).

1,25(OH)2D3'ün esas görevi; osteoklastik kemik rezorpsiyonu ve fosfor ile kalsiyumun'un bağırsaklardan emilimini sağlamaktır. 1,25(OH)2D3 bağırsak mukoza epitelinde sitozoldeki reseptörlerine bağlanarak, hücre çekirdeğinde ise kalsiyuma bağlanarak proteinde bulunan mRNA'nın yapımını düzenler. Sentezi bağırsağın mukoza hücrelerinde sağlanan kalsiyum bağlayan protein, bağırsaktan kana kalsiyum geçişini sağlar (Şekil-4). Deneysel olarak D vitamin eksikliği olan

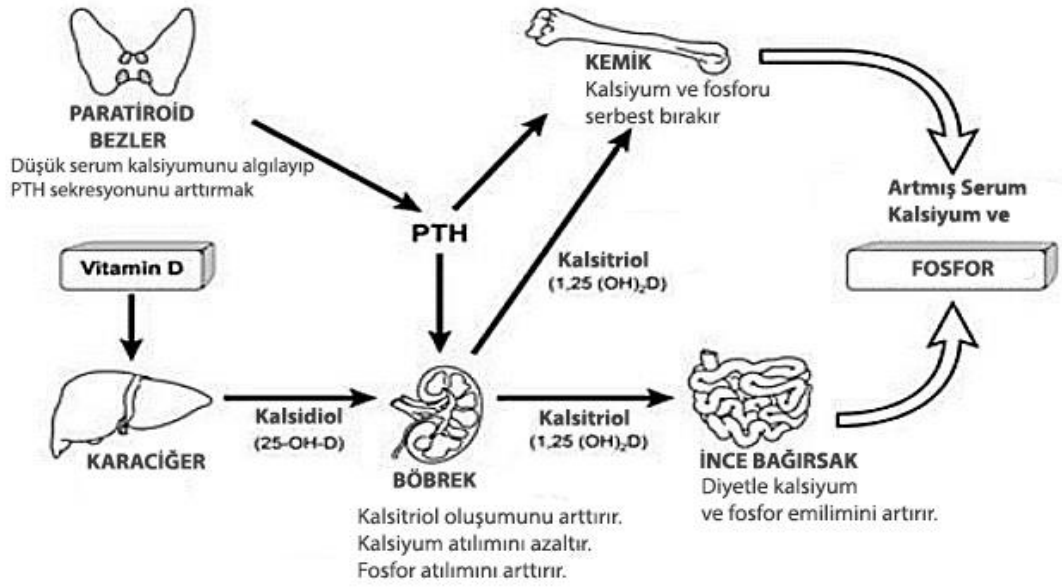
hayvanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> verildikten 30 dakika sonra bağırsakta mukoza epitelinde kalsiyum emiliminin arttığı görülmüştür (6).



Şekil-3: D vitamininin sentezi ve metabolizması (37).

Vitamin D'nin osteopontin ve osteokalsin gibi kemik matriks proteinlerinin sentezinde regüle edici etkisi bulunmaktadır. PTH paratiroid bezindeki hücrelerde antiproliferatif etkiye bağlı olarak gen transkripsiyonunu baskılar. Osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasında *Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa-B ligand (RANKL)* ekspresyonunun uyarılması rol oynar. Paratiroid bezi haricinde prostat, keratinosit ve meme kanserlerinde de antiproliferatif etki mevcuttur (38).

Vücutta fosfor düzeyi böbrekler tarafından düzenlenirken, kalsiyum dengesi ise bağırsaklar tarafından düzenlenmektedir. D vitamininin eksikliği durumunda bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonu %10-15 düzeyinde iken, vitamin D'nin düzeyi normal olduğu zaman bu oran %30-80'e kadar çıkabilir (39).



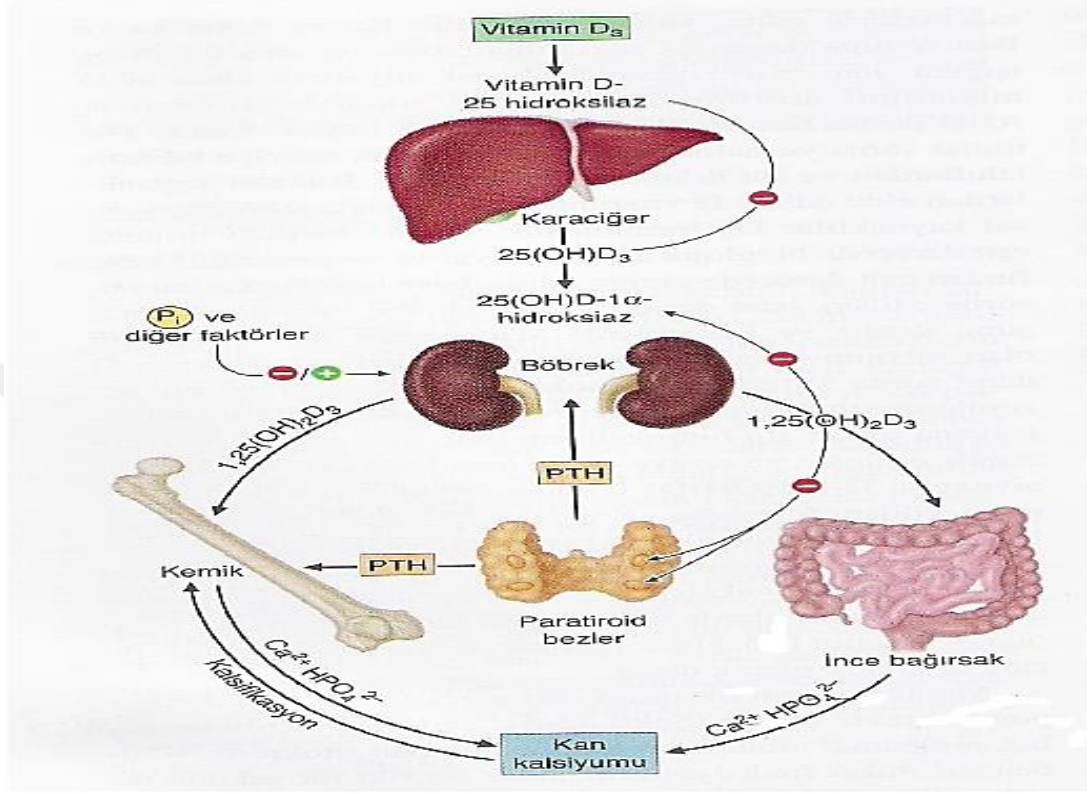
Şekil-4: D vitamininin fonksiyonu ve metabolizması (40).

Vitamin D seviyesi normal aralıkta ise;  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ve PTH fonksiyonu normal olup, kemik mineralizasyonu pozitif yönde olmakla beraber kalsiyumun bağırsaklardan emilimi de yeterlidir. Ancak vitamin D normal seviyenin altında ise; kalsiyumun bağırsaktan emilimi düşmekte olup buna bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm oluşur.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamininin seviyesinin yükselmesi böbrekte PTH'nun  $1-\alpha$  hidroksilaz enziminin aktivitesini artırmasıyla gerçekleşir (41). Kalsiyumun kemiklerden ayrılıp yapısının bozulmasında en önemli etkenler; PTH ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini (Şekil-5). Tüm bunların sonucunda;  $25(\text{OH})\text{D}$  vitamini yani 'eşik değer' PTH'nın artmasına bağlı olarak değer kazanmaktadır (42).

### 2.1.5. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler

Provitamin D; UV-B ışınlarının etkisiyle yapısındaki B halkasında bulunan 9. ve 10. karbon atomları arasındaki bağ koparılarak Provitamin D<sub>3</sub> oluşturulur. Vitamin D<sub>3</sub> vücutta Previtamin D<sub>3</sub>'ten oluşur. Vitamin D<sub>3</sub>'ün D vitamini taşıyıcı proteine afinitesi, previtamin D<sub>3</sub>'e göre daha yüksektir. Previtamin D<sub>3</sub> bu nedenle ciltte kalır. Yaz aylarında D vitamininin fazla üretilmesinin nedeni; Vitamin D<sub>3</sub>'ün güneş ışınlarına daha uzun süre maruz kalmasıdır. Güneş ışınlarına uzun süre

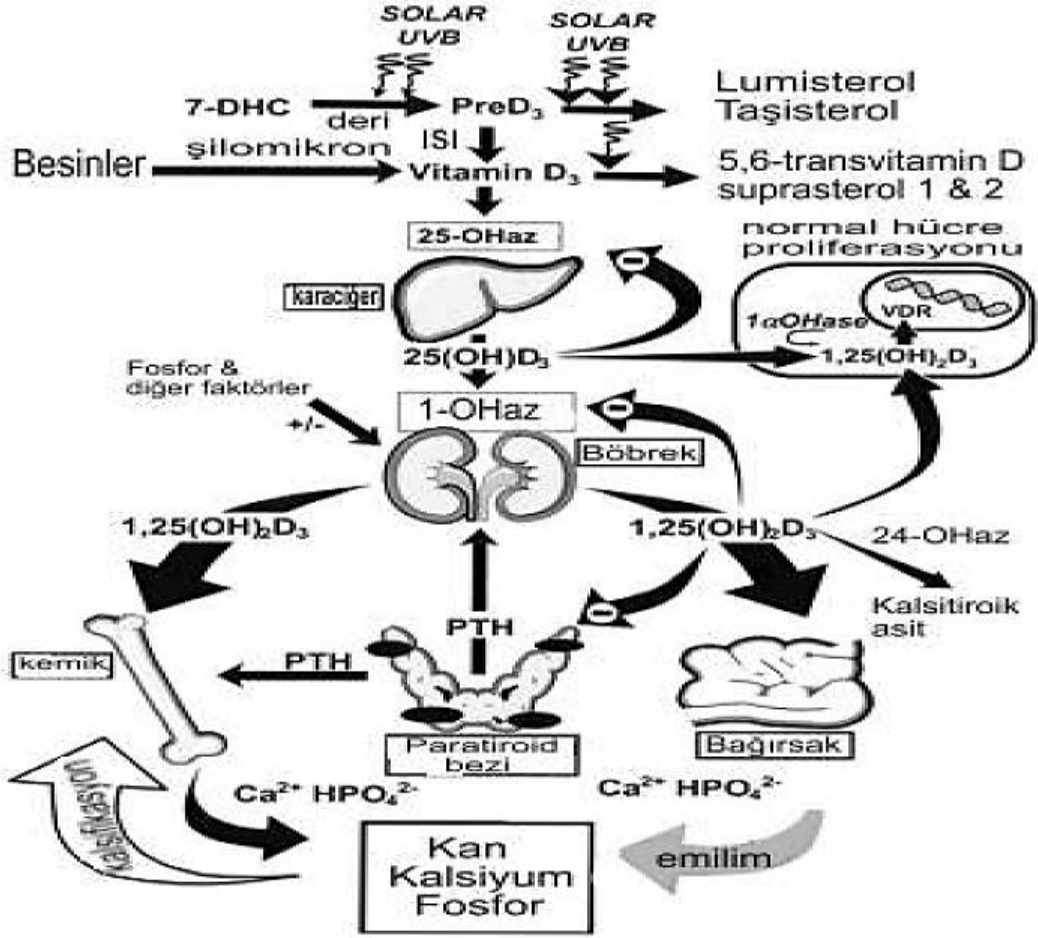
maruziyet durumunda, D vitamini intoksikasyonundan korunmada previtamin D3 aktif olmayan formları olan taşisterol ve lumisterole dönüşür (Şekil-6)(29).



Şekil-5: Vitamin D'nin Metabolizması ve Hormonal Regülasyonu (Harrison's Principles of Internal Medicine'in 16. Baskısı'ndan uyarlanmıştır).

Deride previtamin D3 sentezlenmesi, ciltteki melanin pigmentasyonuna bağlı olmayıp, içeriğinde bulunan provitamin D3'ün %10-20'i kadardır (34). Onbeş faktörlü güneş koruyucularında ve koyu renk deriye sahip olan zencilerde benzer olarak vitamin D sentezinde % 99 azalma olur (43).

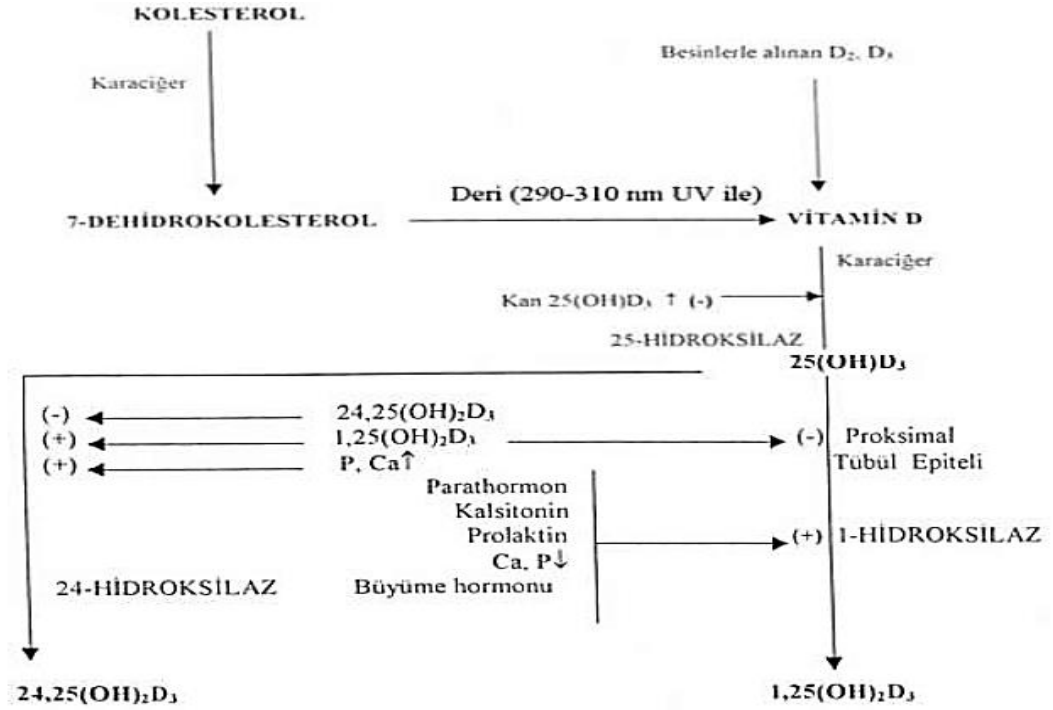
İleri yaşlarda deride bulunan 7-Dehidrokolesterol'ün miktarının azalmasına bağlı olarak D vitamini sentezi de azalır. Ayrıca deride melanin pigmenti artışına bağlı olarak da derideki D vitamini sentezi azalır. Ayrıca giyilen giysilerde derinin güneşe maruziyetini azaltarak D vitamini sentezinin azalmasına neden olur. Lipofilik vitaminlerden olan D vitamini obezite de yağ dokuda birikerek D vitamini sentezini azaltır (44).



**Şekil-6:** Vitamin D'nin Metabolik ve etkileri: Serum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyeleri ile kemik metabolizması üzerine etkileri (45).

1,25(OH)2D vitamini, vitamin D'nin aktif formu olup güneşten etkilenmez. Kanda 1,25(OH)2D sentezini arttıran ve azaltan faktörler bulunmaktadır. 1,25(OH)2 D sentezini arttıran faktörler: Büyüme hormonu, laktasyon, gebelik, PTH, östrojen, kalsitonin, böbrek proksimal tübüllerinde kalsiyum ve fosfor düzeyinin azalması iken 1,25(OH)2 D sentezini azaltan faktörler: Alüminyum, kadmiyum, kurşun, kanda kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun artmasıdır (Şekil-7) (46).





Şekil-7: D vitamini sentezi ve metabolizmasında rol oynayan etkenler (29).

### 2.1.6. D Vitaminin Hedef Dokularda Etkileri

Plazmada bulunan PTH seviyesini belirleyen, serumda bulunan kalsiyum ve fosfor düzeyinin regülasyonunda rol oynayan en önemli faktör; böbrekte üretilen ve D vitaminin inaktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitaminidir. Alkalen fosfataz (ALP)'ın, kemik yapısında bulunan izo enziminin artışı hiperparatiroidizm başta olmak üzere birçok hastalığın etyolojisinde rol alır. ALP başta kemik olmak üzere böbrek, plasente, bağırsak gibi birçok dokunun yapısında yer alır (47). Kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesinin sağlanmasında PTH başta olmak üzere D vitamini ve kalsitonin rol oynamaktadır. PTH salgılanmasının inhibisyonu, serumda aktif D vitamininin artması ile olurken; PTH seviyesinin artması da D vitamin eksikliği ile gerçekleşir (48).

Kalsiyumun intestinal emilimi bağırsak mukozasında görevli bir protein olan calbindin-D vasıtasıyla olmaktadır (49). Fosforun intestinal emilimi daha az oranda vitamin D ile ilişkilidir. Yine de hipofosfateminin en önemli nedenlerinden biri D vitamin eksikliğine bağlı olarak artan PTH düzeyidir. Serumda bulunan PTH

seviyesinin yükselmesi ve dolayısıyla renal fosforun emiliminin azalmasının en sık nedeni D vitamini eksikliğidir (50).

1,25(OH) Vitamin D, bağırsaklarda kalsiyum absorpsiyonu azaldığında osteoklastları aktive ederek kemik dokudan kalsiyumun mobilizasyonunun artmasını sağlar. Kalsiyumun azalması ve buna bağlı olarak artan PTH, kalsitriol sentezlenmesini aktive eder. Hücre proliferasyonunun inhibe edilmesinde ve diferansiyasyonunun aktive edilmesinde kalsitriol'ün önemli rolü bulunmaktadır (50).

*TRPV-5* ve *TRPV-6* vitamin D'ye duyarlı kalsiyum taşıyıcısı olup bağırsak epitelinde bulunurlar. D vitamininin absorpsiyonunun önemli faktörlerinden biri de D vitamininin bu genlerin ekspresyonunu artırmasıdır (51).

#### **2.1.6.1. D Vitamininin Kemik Üzerine Etkileri**

D vitamini kanda kalsiyum ve fosfor seviyesinin artmasını; böbrekten kalsiyum ve fosforun atılımını azaltarak gerçekleştirir. D vitamininin konsantrasyonunun artmasıyla PTH'nun sentezi ve salınımı azalır. Bundan dolayı D vitamini hormon olarak kabul edilir (52).

Vitamin D eksikliği durumunda besinlerle alınan fosfat'ın %60'ı ve kalsiyumun %10-15'i absorbe olur. Vücutta kalsiyum emiliminin %30-40'ı ve fosfor emiliminin de %80'e varan oranda artmasında D vitamini rol alır (53).

PTH kemik rezorpsiyonunun sağlanmasında 1,25(OH)D ile sinerjistik etki gösterir. *RANK Ligand* sentezinin artması, *PTH* ve aktif D vitamininin kendi reseptörlerine bağlanmasıyla oluşur. Osteoklastlarda bulunan *RANK* reseptörlerine *RANK ligand*ının bağlanmasıyla immatür osteoklastlardan matür osteoklastlar oluşur (54).

Beslenme, çocuk ve yetişkinlerde kemik gelişiminde en önemli çevresel faktördür. Kemik yapısının ve kitlesinin oluşmasında belirli yaş gruplarına göre kalsiyum alımının besinlerle sağlanması gerekir (40) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Günlük alınması önerilen kalsiyum miktarının yaş gruplarına göre dağılımı (mg/gün)

Yaş	Kalsiyum (mg/gün)
0-6 ay	210
7-12 ay	270
1-3 yaş	500
4-8 yaş	800
9-18 yaş	1300
19-50 yaş	1000
51-70 yaş	1200
>70 yaş	1200

Çocuk ve gençlerde D vitamininin eksikliğine bağlı olarak Ca/P dengesinin bozulmasıyla raşitizm oluşurken, yetişkinlerde ise bu dengenin bozulmasıyla kemik yapıda meydana gelen bozukluklara bağlı Osteomalazi oluşur (55). Çocuklarda rikets hastalığı metabolik kemik hastalığı olup epifizyel plakta mineralizasyon defekti ve deformasyonla neticelenir (56).

#### **2.1.6.2. D Vitaminin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Vücutta D vitamin yetersizliğinde; diyafragma ve interkostal kaslarda kas gücünün azalmasıyla birlikte enfeksiyonlarda artış olur, bu nedenle solunum yollarında sekresyonlarda azalır. Aktif D vitamini katelisin gibi peptidlerin üretimini arttırarak solunum sisteminde antimikrobiyal etki sağlar. Vitamin D eksikliğinde tüberküloz, ÜSYE ve otitis media gibi solunum sistemi hastalıklarına yatkınlık artar. Vitamin D eksikliğinde kistik fibrozis gelişimi üzerinde de olumsuz etki gözlenmiştir (57).

### **2.1.6.3. D Vitaminin İmmun Sistem Üzerine Etkileri**

Vitamin D reseptörü (VDR) immün sistem hücrelerinin büyük çoğunluğunda, özellikle de dentritik hücre, aktive olan T lenfositler ve antijen presente eden makrofajlarda bulunur. Bundan dolayı D vitamini immünmodülatör etkiye sahiptir (58).  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi dentritik hücrelerde ve makrofajlarda sentezlenir ve salgınır (59).  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi hem immün hücrelerde hem de böbrekte aynı enzim olmakla beraber düzenlenmesi ve salgınımı farklıdır. Vitamin D ve PTH kemik ve kalsiyum kaynaklı sinyallerle böbrekte  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimini kontrol ederken, *Toll-like reseptör* ve *IFN-gama* ise makrofajda  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimini kontrol eder (60).

Makrofajların fagositik ve kemotaktik kapasiteleri, aktif D vitamini ile uyarılmasıyla artar. Nitrik oksit (NO) üretimi ve monositlerde oksijen üretiminin artmasıyla bakterilerin öldürülmesinde aktif D vitamininin önemli etkisi vardır.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini antimikrobiyal etkiye sahip katelisin isimli peptidi B lenfositleri ve T lenfositleri aktive ederek immünmodülatör etki gösterir (61).

### **2.1.6.4. D Vitaminin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

Vitamin D endotelde bulunan adezyon moleküllerindeki inflamasyonu ve makrofaj-köpük hücre farklılaşmasını inhibe ederek antiaterosklerotik etkisini gösterir. Diğer birçok hücrede olduğu gibi myokard ve vasküler duvarda da VDR ve  $1\alpha$ -hidroksilaz enzimi bulunur. Kalsiyum değerlerinin normal olduğu,  $1\alpha$ -hidroksilaz ve VDR'nin bulunmadığı farelerde; Sistolik fonksiyon bozukluğu, kontraktilitede artış ve miyokard hipertrofisi geliştiği görülmüştür (62).

Kuzey yarım kürede bulunan ülkelerde yaşayan insanlarda; hipertansiyon, kalp hastalıkları ve kalp krizi açısından daha yüksek riskli oldukları, bunun da hem coğrafik hem de ırksal anlamda varyasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kuzey yarım kürede kışın kalp krizinin %53 oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Netice olarak güneş ışınlarına maruz kalmanın, vitamin D ve UV-B radyasyonun etkisiyle koruyucu olabileceği düşünülmektedir (63).

D vitamininin renin oluşumunda baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda izlenmiştir (64). Yapılan bir çalışmada kalp ve damar hastalıkları hikayesi olmayan 1739 kişi 5,4 sene izlenmiş; bu kişilerden D vitamin seviyesi düşük olanlarda kalp ve damar hastalıkları (KVH) riskinin %53-80 oranında daha fazla olduğu gözlenmiştir (65).

#### **2.1.6.5. D Vitaminin Obezite Üzerine Etkileri**

Obeziteyle, vitamin D eksikliği ve PTH artışı arasında ilişki bulunmaktadır. Kas hücresine kalsiyum girişinin artması ve lipid oksidasyonunun baskılanmasında, PTH'nun 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin sentezinin artmasının rolü önemlidir. Ekzojen obezitenin gelişmesinde zengin kalsiyum diyetinin önleyici etkisi vardır. Diyetle alınan yüksek D vitamini ve kalsiyumun, aşırı kilolu kişilerde adipoz doku içerisinde miktarının sabit kaldığı gözlenmiştir (66,67).

#### **2.1.6.6. D Vitaminin Pankreas Üzerine Etkileri**

Aktif D vitamini insülin yapımında etkilidir, pankreasta bulunan Beta hücrelerinde de diğer birçok hücrede olduğu gibi VDR bulunur. Diyabetik hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, insülin direncinde düzelmenin D vitamini seviyesi ile korelasyon göstermekte olduğu izlenmiştir. Pankreas beta hücrelerinde D vitamininin kalsiyumu arttırarak insülin salgısını uyardığı ve calbindin sentezinin artmasıyla Beta hücrelerinde dejenerasyonu önlediği düşünülmektedir (68).

Vitamin D proinsülin-insülin dönüşümünü sağlamakla beraber insülin salınımının düzenlenmesinde de görev alır. Vitamin D eksikliğinde 20 ng/ml'lik artışta insülin duyarlılığında ciddi artış (% 60) gözlenmiştir (69).

Glukoz intoleransı olmayan ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) normal bireylerde; insülin duyarlılığı ve serum vitamin D seviyeleri arasında korelasyon olup, metabolik sendrom'da vitamin D eksikliğinin risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (70).

### **2.1.6.7. D Vitaminin Kansere Etkisi**

Kuzey yarım kürede bulunan ülkelerde yaşayan insanlarda yapılan çalışmalarda; akciğer, prostat, meme, kolorektal kanserlerin daha fazla görüldüğü izlenmiştir (71). Birçok çalışmada kanser ve D vitamini ilişkisi için kanser tanısı konulmamış bireylere de kalsiyum ve vitamin D replasmanı yapılmıştır, bu bireylerin yapılan takiplerinde kalsiyum ve D vitamini verilenlerde kanser gelişmesinde plasebo grubundakilere göre azalma görülmüştür (72,73).

Vitamin D'nin 200 civarında genin aktivitesinin düzenlenmesinde direkt ya da indirek olarak rolünün olduğu görülmektedir. Söz konusu genlerin anjiyogenez, differansiasyon, apoptozis gibi olaylarda düzenleyici etkisi olmaktadır. Aktif D vitamini siklin bağımlı olan kinaz komplekslerini aktive ederken, hücre döngüsünü inhibe eder (72).

Aktif D vitamini kanseri baskılayıcı etki oluştururken, neoplastik hücrelerin bir çoğunda VDR bulunmaktadır. 25(OH)D<sub>3</sub> ancak 30 ng/ml'nin üzerinde olduğu zaman 1 $\alpha$ -hidroksilaz ile 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşturulmaktadır. Kanseri önlemede etkili D formu ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'tür (74).

Meme kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda D vitamininin yüksek olduğu durumlarda Meme kanseri riskinde önemli azalma olduğu gözlenmiştir (75).

### **2.1.6.8. D Vitamininin Nörolojik Hastalıklar Üzerine Etkileri**

İnsan beyninde hipotalamus, serebellum, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus, olfaktör sistem ve singulat korteks gibi yerlerde yaygın olarak VDR bulunur (76). Nörodejeneratif hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin şizofreni, demans, depresyon, Alzheimer hastalığı, Parkinsonizm, mevsimsel affektif bozukluk gibi hastalıklarla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (77,78).

### 2.1.7. D Vitamin Eksikliği

Diyetle çok az bir kısmı karşılanan D vitamin ihtiyacının büyük kısmı güneşten gelen UVB ışınlarının etkisiyle deride üretilmektedir. Vitamin D eksikliğinin oluşmaması için en etkili korunma yöntemi yıl içinde yeteri kadar güneş ışınlarına maruz kalmaktır (79,80). UVB ışınlarının siyah ırkta deriden geçişinin yetersiz olması dolayısıyla vitamin D sentezi az olmaktadır. Bu nedenle vitamin D yetersizliği siyah ırkta daha sık görülür. Vitamin D eksikliğini önlemek amacıyla siyah ırkta haftalık güneş ışınlarına maruziyet süresinin daha fazla olması önerilmektedir (81).

Güneş ışığına maruziyetin yetersiz olması, malabsorbsiyon, prematüre doğum, ilaç kullanımı, yaşlı cilt ve siyah ırk vitamin D eksikliğinin sık görüldüğü risk etkenlerindedir (Tablo-3) (39,82). Giyim şekli, enlem farklılığı, mevsim, kirli hava güneşe maruz kalma ve dolayısıyla D vitamininden yararlanma derecesini etkiler. Güneş ışınlarının gelme açısına bağlı olarak ekvator bölgesinde D vitamin eksikliği/yetersizliği az görülürken, Avrupa'da D vitamin eksikliği daha fazla görülür (5).

**Tablo 3:** Vitamin D eksikliği nedenleri (83).

<b>1) D vitamin eksikliği</b>	<b>4) Azalmış 1 <math>\alpha</math>-hidroksilasyon</b>
Ciltte azalmış yapım	Hipoparatiroidizm
Diyette eksiklik	Böbrek yetmezliği
Malabsorbsiyon	Ketokonazol
<b>2) D vitamininin artmış kaybı</b>	1 $\alpha$ -hidroksilaz mutasyonu
Artmış metabolizma (barbitüratlar, fenitoin, rifampin)	Onkojenik osteomalazi
Bozulmuş enterohepatik dolaşım	X'e bağlı hipofosfatemik rikets
<b>3) Artmış 25 hidroksilasyon</b>	<b>5) Hedef organ direnci</b>
Karaciğer hastalığı	D vitamini reseptör mutasyonu
İzoniazid kullanımı	Fenitoin

25(OH)D besinlerle alınan ve deriden sentezlenen vitamin D'nin kandaki en iyi göstergesidir. Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinde PTH artmakta, böbrekte

1 $\alpha$ -hidroksilaz aktive olmakta ve 1,25(OH)2D3'nde sentezi arttırılmaktadır. Yani D vitamininin düşük olduğu durumlarda bile 1,25(OH)2D3 normal olarak ölçülebilmektedir (84). Bu nedenle 1,25(OH)2D3 rutinde vitamin D eksikliği tanısında kullanılmamaktadır.

Serum PTH seviyesi vitamin D eksikliği için en önemli göstergedir. Bazı çalışmalarda D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin altına düştüğünde PTH'nın arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu nedenle serum 25(OH)2 D vitamininin 20 ng/ml'nin altı D vitamin eksikliği, 21-29 ng/ml D vitamin yetersizliği, 30-100 ng/ml D vitamin yeterliliği olarak belirlenmiştir (Tablo-4) (85,54).

**Tablo 4:** Vitamin D düzeyi ve ilgili karakteristik durumlar (54).

Tanım	Serum 25 (OH) D düzeyi	Karakteristik Özellikleri
<b>Eksiklik</b>	<20 ng/ml (50 nmol/L)*	Rikets/osteomalazi
<b>Yetersizlik</b>	21-29 ng/ml (50-75 nmol/L)	PTH'nın yükselmeye başladığı değer
<b>Yeterlilik</b>	30-100 ng/ml (75-300 nmol/L)	Kemik hastalığı yok

\*1 ng/ml=2,496 nmol/L

Riskli bireylerde D vitamin eksikliği seviyesi bakılmalıdır ancak D vitamin eksikliğinde toplum taraması pek önerilmemektedir. Özellikle vitamin D eksikliği için etyolojiye sahip bireylerde ve aşağıda sıralanan risk faktörü saptanan bireylerde D vitamini taraması yapılmalıdır (86).

- Kapalı alanlarda fazla zaman geçirenler
- Gebelik ve laktasyon döneminde
- Osteoporoz, osteomalazi, raşitizm öyküsü olanlar
- Düşme hikayesi olanlar



- Huzurevinda kalan yaşlı hastalar
- Hiperparatiroidizm
- Travmatik olmayan kırık öyküsü

## **Vitamin D eksikliğinde Risk faktörleri (87)**

### **1. Güneş ışınlarına maruziyetin az olması;**

- Giyinme tarzı: Yüzün, kolların ve bacakların yaşam tarzından dolayı kapalı olması
- Deri rengi: D vitamin sentezi için koyu renk cilde sahip olanlar, açık tenlilere göre daha fazla güneş ışınlarına maruz kalmalıdır.
- Güneş ışınlarına maksimum maruziyet 10:00-14:00 saatleri arasında daha fazladır.
- Enlem ve mevsim farklılığı: Kuzey yarımkürede ve kış aylarında yeterli UVB ışınlarına maruz kalınmadığından yeteri kadar vitamin D yapılamamakta.
- Güneş koruyucular: En az 8 faktörlü güneş koruyucu kreminin uzun süre kullanımı D vitamin sentezini azaltır.

### **2. Yaş:**

- İleri yaşlarda böbreklerde D vitamin sentezi azalır
- Yaşlılarda deride D vitamin sentezi kapasitesi azalır.
- Yaşlılarda karaciğer yetmezliği ve malabsorbsiyon sendromları gibi hastalıklar da risk faktörleridir.
- Hastanelerde uzun süre yatanlarda ve eve bağlı yaşlılarda hareketsizlik.
- Yaşa bağlı olarak laktoz intoleransı

### 3. İlaç etkileşimi:

- Kolestipol-kolestiramin gibi safra bağlayıcılar, laksatifler ve obezite ilaçları gibi vitamin D absorpsiyonunu bozan ilaçlar
- Rifampin, fenitoin, simetidin, karbamazepin gibi vitamin D'nin klirensini ve aktivasyonunu etkileyen ilaçlar

**4. Obezite:** VKİ>30 olan, immobil kişilerde vitamin D'nin adipoz dokuda birikmesi.

**5. Gebelik:** D vitamini anne ve bebek sağlığı için yeterli seviyede olmalıdır.

**6. Yetersiz beslenme:** D vitamininden zengin besinlerin az tüketilmesi

**7. Fazla emzirme:** D vitamini anne sütünde düşük düzeydedir, bu nedenle bebeğin aşırı ve sadece anne sütüyle beslenmesi vitamin D sentezi için risk faktörüdür.

D vitamini eksikliğinde (<30 ng/ml) kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonu azalır (49).

Vitamin D yetersizliğine bağlı olarak gelişen serum kalsiyum seviyesinde düşme; kemik dokuda mineralizasyon defektine ve buna bağlı olarak da kemikte ağrı ve fraktüre neden olur. Osteomalazide anterior tibia ve sternuma bastırıldığında kemik ağrıları olabilir. Vücutta kas yapısında VDR bulunur, D vitamini VDR'nün fonksiyon görmesi için gereklidir. Halsizlik ve kas güçsüzlüğü D vitamin eksikliklerinde görülür. Kalsiyum düşüşüne bağlı olarak kol-bacak ağrıları ve tetani görülebilir. Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğine bağlı proksimal kas gücünde azalma görülürken, D vitamininin düzeyi 40 ng/ml'nin üzerinde proksimal kas gücünün maksimum olduğu görülmüştür.

Kırık ve düşme riski kas gücünde azalmaya bağlı olarak artmaktadır (Tablo-5) (88).

Vitamin D eksikliğinde immun sistemin zayıflamasına bağlı olarak enfeksiyona yatkınlık artar (89).

Yapılan bir çalışmada (Bischoff ve ark.) 700-800 IU günlük D vitamin alımının kalça ve nonvertebral kırık riskini önlediğini göstermişlerdir (4).

Ülkemizde güneş ışığından yeterince faydalanmasına rağmen D vitamini eksikliği fazla görülen ülkeler arasındadır. Nedeni; ev dışı aktivitelerin az olması, kapalı giyinme alışkanlığı, besinlerle yetersiz D vitamini alımıdır (90).

**Tablo 5:** Vitamin D eksikliği nedenleri ve ilişkili hastalıklar (91,92).

<b>Deriden sentezi azalması</b>	*Koyu tenli kişiler *Yaşlılar *Güneşe az maruz kalma *Biyoyaralanımın azalması *Obezite
<b>Malabsorbsiyon</b>	*Çölyak hastalığı *Crohn hastalığı *Kistik fibrozis *Yağ malabsorbsiyonu
<b>Katbolizmayı arttıran ilaç kullanımı</b>	*Antikonvülzan ilaçlar *Glukokortikoidler
<b>25(OH)D vitamini sentezinin azalması</b>	*Karaciğer yetmezliği
<b>25(OH)D vitamini atılımının azalması</b>	*Nefrotik sendrom
<b>1,25(OH)2D vitamini sentezinin azalması</b>	*Kronik böbrek yetmezliği *Hiperfosfatemi
<b>Genetik hastalıklar</b>	*D vitamini bağımlı rikets *Otozomal dominant hipofosfatemik rikets *X- bağımlı hipofosfatemik rikets
<b>Tümör</b>	*Bazı lenfomalar
<b>Granüloamatöz hastalıklar</b>	*Sarkoidoz *Tüberküloz
<b>Makrofajlarda 1<math>\alpha</math>-hidroksilaz aktivitesinin artışı</b>	*Hipertiroidizm

D vitamini eksikliği sağlık çalışanlarında da sık görülmektedir. Özellikle kapalı çalışma ortamında uzun süre çalışarak yetersiz ultraviyole ışınlarına maruziyet ve yeterli miktarda vitamin D alımının olmaması önemli risk faktörleridir. Dahiliye bölümünde çalışan araştırma görevlileri üzerinde ABD’de yapılan bir çalışmada kış mevsimi sonunda %74, yaz mevsimi sonunda ise % 26 oranında D vitamini düzeyi 20 ng/ml’nin altında saptanmıştır. Çalışmaya katılanların %51,4’ünde yaz veya kış

mevsiminin birinde, %20'sinde ise hem yaz hem de kış mevsiminde D vitamin eksikliği tespit edilmiştir (23).

NOS (National osteoporosis society) kılavuzunda 30 ng/ml'nin altındaki D vitaminine sahip bireylere D vitamin tedavisi önerilmektedir. 300.000 IU olarak haftalık ya da bölünmüş olarak yükleme tedavisi önerilmektedir. 300.000 IU'lık D vitamin tedavisi parenteral (IM) ya da oral olarak bir defa bölünmüş olarak uygulanabilir. Bölünmüş tedavi şekilleri;

a) 7 hafta: 20.000 IU\*2/Hafta (280.000 IU)

b) 6 hafta: 50.000 IU/Hafta (300.000 IU)

c) 7 hafta: 8000 IU\*5gün/Hafta (280.000 IU) olarak verilebilir.

Endocrine Society kılavuzunda ise yetişkin bireylerde D vitamin eksikliğinde: 8 hafta süresince haftada 50.000 IU ya da günde 6000 IU D vitamin seviyesi 30 ng/ml olana kadar, sonrasında idame olarak da günde 1500-2000 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir (53).

### **2.1.8. D Vitamin İntoksikasyonu**

D vitamin intoksikasyonu çok nadir görülmekle beraber, D vitamininin yeni doğan bebeklerde 1-4 ay süre ile 40.000 IU olarak, Yetişkinlerde ise birkaç ay süreyle günde 100.000 IU olarak kullanımı intoksikasyona neden olabilir. Serum 25(OH)D seviyesi 150 ng/ml'nin üzerinde intoksikasyona yol açabilir (93). D vitamin intoksikasyonunda; Baş ağrısı, poliüri, iştahsızlık, aritmi, kusma, damar kalsifikasyonu, böbrek yetmezliği, hiperkalsemi, hipertansiyon ve hiperfosfatemi görülebilir (94,95).

## **2.2. KALSİYUM**

Vücudumuzda en fazla bulunan elementlerden biri kalsiyumdur. Kalsiyumun plazmadaki normal değeri 8,6-10,3 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Vücutta kalsiyumun %99'u hidroksiapatit kristalleri şeklinde iskelet sisteminde bulunur.

Geriye kalan % 1 kalsiyumun %50'si biyolojik olaylarda önemli olan iyonize form'dur. Kalsiyumun %40'ı kanda albumine ve diğer proteinlere bağlanırken, kalan %10'u ise sülfat, laktat, fosfat, sitrat ve bikarbonat gibi iyonlarla kompleks yapar (93).

Diyetle alınan kalsiyum vücutta metabolize olduktan sonra %80'i dışkıyla, %20 ise idrarla vücuttan atılır (89). Vücutta kalsiyumun %1'lik kısmı bazı biyokimyasal hadiselerde rol oynar (96) ( Tablo 6).

Kalsiyum normalde dışarıdan besinlerle alınır. Yetişkin bir erkekte vücuda alınan kalsiyum miktarı 200-3000/gün (ortalama 900 mg) iken, yetişkin bir kadında ise vücuda alınan kalsiyum miktarı 100-1700 mg/gün (ortalama 550-700) kadardır. İleri yaşlarda alınan kalsiyum miktarı azalmakla beraber, vücuda alınan kalsiyum yukarıda belirtilen miktarların 2/3'ü seviyesine düşer. Vücuttaki kalsiyumun büyük bir bölümünün emilimi; duodenum ve jejunumdan olurken, az bir kısmın emilimi de ileum ve kalın bağırsaklardan olur. Kalsiyumun oral alımından yaklaşık 4 saat sonra emilimi tamamlanmış olur. Bağırsaklardan kalsiyumun % 30-40'ı geri emilir, bu nedenle alınan 900 mg kalsiyumun bağırsaklardan geri emilimi olan miktarı günde 350 mg'dır. Alınan kalsiyumun günlük 150 mg'ı da tekrar bağırsakta lümeneye salınır. Netice itibariyle net olarak ekstraselüler sıvıya günde 200 mg kalsiyum ulaşmış olur (Emilim:350 mg/gün-salınım:150 mg/gün). Kalsiyumun idrarla atılımı ortalama 200 mg/L'dir. Kalsiyumun diyetle alımı kısıtlandığında; kalsiyum atılımı idrar ve gaitayla devam ettiğinden, negatif kalsiyum balansı oluşur. Diyetle kalsiyum alımı arttıkça emilim de artar. Vücutta kalsiyum seviyesi; D vitamini, hormonlar ve fosfat iyonlarının kontrolündedir (Tablo-6) (97).

**Tablo 6:** Kalsiyumun hücre dışındaki fonksiyonları (96).

- 
1. Pıhtılaşma zinciri faktör VII, IX, X ve protrombin içerir
  2. İskelet mineralizasyonu
  3. Plazma membranlarının stabilitesi
  4. Hücre-içi enzimlerin ( örneğin, adenilat siklaz, guanilat siklaz, troponin C, kalmodulin, protein kinaz C) aktivasyonu
  5. Plazma membranında sodyum iyonu geçirgenliği
-

Vitamin D dışarıdan besinlerle alınan kalsiyumun metabolizmasında önemli rol oynar. Aktif D vitamini (1,25(OH)2D3) böbrekte kalsiyum absorpsiyonunu artırır (98,99).

Bağırsak florasını ve pH'sını değiştirdiğinden dolayı laktozun emilim üzerinde pozitif etkisi bulunmaktadır. Laktozla beraber sukroz, hidrojen iyonu ve sitratta bağırsak florası ve bağırsak pH'sını suda çözünen bileşik yapmak suretiyle emilimini pozitif etkiler. Kalsiyum absorpsiyonunda; diyetle alınan kalsiyum ve fosfor arasındaki dengede önemlidir (100).

**Tablo 7:** Kalsiyum emiliminde etkili faktörler (100).

<b>Emilimi arttıran etmenler</b>	<b>Emilimi azaltan etmenler</b>
-İnce bağırsağın normal mukozal yapısı ve hareketi	-İnce bağırsağın normal mukozal yapısının bozulması
-Ortamda orta ve kısa zincirli yağ asitlerinin laktoz, sukroz, sitrik asit	-İnce bağırsakta alkali ortam oluşumu
-Ortamda aktif D ve C vitaminlerin bulunması	-Yetersiz PTH ve aktif D vitamini
-Diyette kalsiyum–fosfor oranının uygunluğu (1 olması önerilmektedir)	-Diyette fazla posa alımı
-Safra asitleri	-Diyetteki kalsiyum fosfor oranının bozulması, diğer minerallerin (çinko ve alüminyum gibi) çokluğu
-Gereksinmenin artmış olması (Gebelik, emzicilik)	-Menapoz (östrojen hormon eksikliği), ileri yaş
-Ca BP'in varlığı	-Fitik ve oksalik asit çokluğu
	-Stres, glukokortikosteroidler, tiroit
	-Böbrek yetmezliği

Albüminin 1 gramı 0,8 mg/dl kalsiyuma bağlanır. Kalsiyumun albumine bağlanmasında kan pH'sı etkilidir. Serum pH'sı azaldığında kalsiyum-albumin kompleks oluşumu azalarak iyonize kalsiyum miktarı yükselirken, serum pH'sı arttığında serumdaki iyonize kalsiyum miktarı azalır ve vücutta hipokalsemiye ait semptomların görülmesi kolaylaşmış olur (101,102). İntestinal sistemden kalsiyum ve fosforun emilimi azaldığında, kalsiyumun normal seviyesine getirilmesinde

kalsitoninin artması rol oynar. Ayrıca kemik rezorbsiyonunun osteoklastik aktivitesinde, kalsitonin direk etkilidir (103). Böbrekte kalsiyum geri emilini arttıran faktörlerden biri de T ve L tipi kalsiyum kanallarının tirozin kinaz aktivitesi yoluyla etki gösteren aldosterondur (104). Kalsiyumun emilimini etkileyen faktörler Tablo-7’de gösterilmiştir (100).

### **2.2.1. Kalsiyum Metabolizmasını Kemikte Etkileyen Faktörler**

a) Parathormon: Kemikten kalsiyum mobilizasyonunu osteoklastlar aracılığıyla arttırmaktadır.

b) D Vitamini: Kemik dokusu üzerinde dolaylı etkileri mevcuttur, ayrıca kemikte VDR bulunmamaktadır. D vitamini yüksek dozda ve akut olarak verildiğinde, kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu osteoklast yapımını etkileyerek arttırırken, Daha uzun süre ve az miktarda verildiğinde plazmada gerekli kalsiyum ve fosfor dozlarına ulaşarak kemikte yapımı arttırır.

c) Prostaglandinler: Prostaglandin E2 vitamin D gibi kemikte yüksek dozda mobilizasyonu, düşük dozlarda kemikte mineralizasyonu uyarılmaktadır.

d) Kalsitonin: Vücutta özellikle hızlı büyüme, laktasyon ve gebelik gibi dönemlerde osteoklastik rezorbsiyonu önleyerek iskeleti korumaktadır (5).

### **2.2.2. Kalsiyum Metabolizmasını Bağırsakta Etkileyen Faktörler**

a) PTH: Etkisini dolaylı olarak aktif D vitamini sentezini arttırarak gösterir.

b) Kortikosteroidler: Direkt olarak bağırsaktan kalsiyum reabsorbsiyonunu önleyerek etki ederler.

c) D vitamini: Bağırsaklardan kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırarak etki gösterir.

d) Kalsitonin: Normal şartlarda etkisiz olmakla beraber laktasyon, büyüme ve gebelik dönemlerinde dolaylı olarak aktif D vitaminini arttırarak etki gösterir.

e) Kalsiyum reabsorbsiyonu, bağırsak içeriği asidik olunca artmaktadır.

f) Kalsiyum/Fosfor oranının artması ve diyetdeki laktoz düzeyi, kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırmaktadır.

g) Seks steroidleri: Dolaylı olarak aktif D vitaminini arttırarak etki gösterir.

h) Bağırsaklardan kalsiyum reabsorbsiyonunu oksalat, stearik asit, fitat ve palmitik asit azaltmaktadır (5).

### **2.2.3. Kalsiyumun Renal Metabolizması**

Kalsiyumun hasta olmayan bireylerde böbreklerden atılım düzeyi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. İdrarda kalsiyum atılım miktarının, diyetdeki kalsiyumla ilişkisi sınırlıdır. İdrarla atılan kalsiyum seviyesinin düşmesi daha çok osteomalazi ya da malabsorbsiyon gibi serumda kalsiyumun uzun süre düşük seyretmesine bağlıdır. Diyetdeki yetersiz kalsiyum alımı idrarla atılan kalsiyumda akut bir düşmeye neden olmaz. Renal ultrafiltrasyona uğrayan kalsiyum; Proksimalde %50-70, Proksimal tübül distali ve distal tübülde %30-40, Distal tübülde ise %10 civarında emilim ile beraber toplamda %97-99 kalsiyum absorpsiyonu olur. İdrarda kompleks oluşturmuş kalsiyum seviyesinin azalmasının nedeni idrar pH'nın asidoza kaymasıdır. Ultrafiltrasyona uğrayan iyonize kalsiyum; sülfat, fosfat, sitrat ve glukonat gibi anyonlarla birleşmiş kalsiyuma göre daha fazla absorpsiyona uğrar (105).

Diurnal ritme sahip idrardan kalsiyum atılımı, öğle saatlerinde en fazla kalsiyum atılımına sahiptir. Hiperkalsiüri diurnal ritme sahip olduğundan, idrardan kalsiyum atılımının tespitinde 24 saatlik ölçüm daha doğru bir yöntemdir. Böbreklerden atılan kalsiyum, hiperkalsemiye PTH sentezinin azalmasına bağlı olarak artar. Ayrıca hiperkalsemiye aktif D vitamini azalır ve kalsiyumun kemik rezorbsiyonu suprese edilerek kalsiyumun bağırsaktan absorpsiyonunda azalma gözlenir. İdrar toplanması çocuklarda efektif bir yöntem olmadığından spot idrarda



bakılan ca/cr oranı daha çok tercih edilir. Yaş gruplarına göre bakılan ca/cr oranında farklılıklar gözlenir (106).

## **2.3. PARATİROİD HORMON (PTH)**

### **2.3.1. PTH Metabolizması**

Paratiroid hormonu (PTH), tiroid bezinin arka yüzü boyunca bulunan paratiroid bezleri tarafından üretilir ve salgılanır. Hormon, pro-PTH'na bölünmüş ve daha sonra 84 aminoasit molekülü PTH'na 115 aminoasit öncüsü (pre-pro-PTH) olarak sentezlenmiştir (Şekil-8). Prekürsör formları genellikle paratiroid hücrelerinde kalır. Serum kalsiyum seviyesi paratiroid kalsiyum algılama reseptörü (CASR) aracılığıyla negatif geri besleme yoluyla PTH sekresyonunu düzenler. Azalan kalsiyum seviyeleri PTH salınımını uyarır. PTH'nın normal düzeyleri 15-65 pg/ml aralığındadır (107). Serum Kalsiyum konsantrasyonu, PTH'nın sentez ve salınımında düzenleyici etkiye kan kalsiyum düzeyi 7 mg/dl'nin altında maksimum olur. Kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere PTH yanıtı dakikalar içerisinde olur. Kalsiyum düşüklüğünün devamı durumunda paratiroid bezler hipertrofi/hiperplaziye uğrayarak kapasitelerini arttırlar. Örneğin gebelerde kalsiyum düzeyinin çok az düşmesinde bile paratiroidlerde hipertrofi/hiperplazi gelişir. Fakat PTH, kalsiyum seviyesinin artmasıyla baskılanır ve sonrasında kalsiyumda azalma gözlenir. PTH, kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'nin üzerinde bile düşük dozlarda salgısı devam eder, bu salgı kalsiyum seviyesinin artmasıyla bile baskılanamaz. Kalsiyum paratiroid bezlerde PTH sentez ve salınımı yanında bez içindeki değişimi de etkiler. Kalsiyum düzeyinin uzun süre yüksek kalması PTH'nın düzeyini azaltırken aynı zamanda paratiroid bezde PTH'nın yıkılmasını artırır. cAMP de kalsiyum gibi PTH metabolizmasında düzenleyici bir faktördür. Paratiroid bezde; Dopamin, PGE2, histamin, Beta adrenerjik katekolaminler, histamin gibi faktörler adenil siklaz aktivasyonu ile cAMP seviyesini artırır (97).

PTH sentezinin düzenlenmesinde magnezyum seviyesi de rol oynar ve bu etki kalsiyum'a benzer. Magnezyum düzeyinde akut bir azalma PTH sentezini doğrudan yükseltir (97). PTH sentezi için magnezyum gerekli olup, magnezyumun uzun süreli

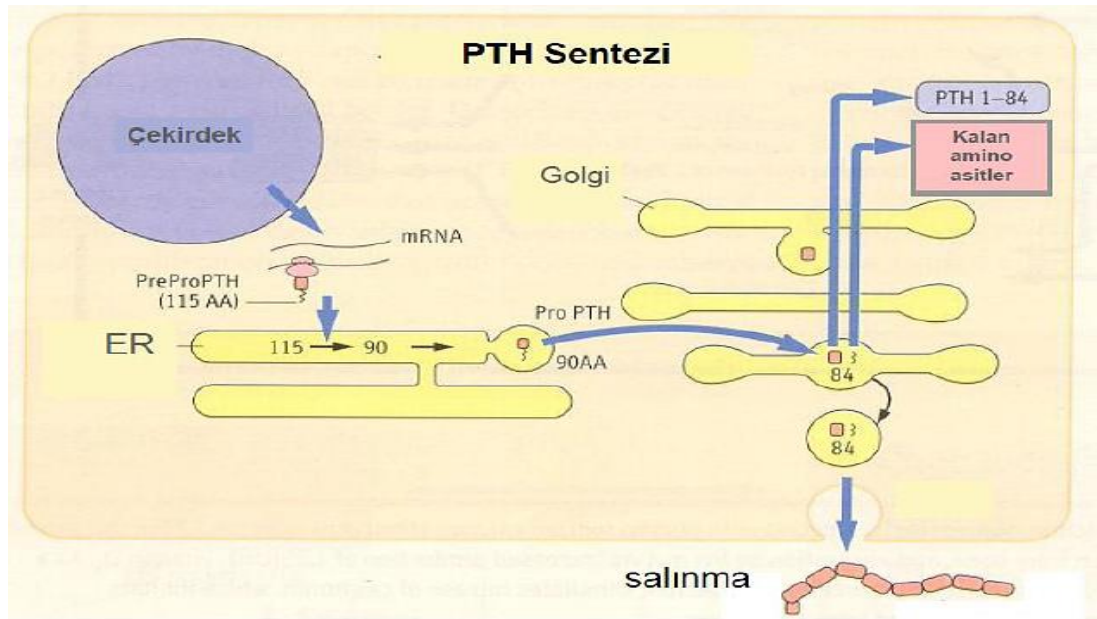
eksikliği PTH yapımının baskılanması ve hipokalsemiye yol açar. Fosfatın PTH üzerinde direkt bir etkisi olmamakla beraber fosfat düzeyi arttığında kalsiyum düzeyini azaltarak PTH'ü artırır. PTH salgılanmasını hiperkalemiye artırır (97).

PTH salgılanmasını: Lityum, büyüme hormonu, kalsitonin ve kortizol artırırken; mikrotübül fonksiyonunu bozarak etki gösteren kolşisin ve vinblastin benzeri ilaçlar PTH'ü inhibe eder (97).

### 2.3.2. PTH Etkileri

PTH ekstraselüler sıvıda kalsiyum düzeyini artırıcı yönde etki ederek böbrek, kemik ve bağırsak gibi hedef organlar üzerinden etkili olur. Bunun neticesinde vücudu hipokalsemiden koruyucu etki gösterir. PTH kalsiyum düzenlenmesini 2 mekanizma ile yapar:

- Plazma ile kemik kalsiyumu arasındaki iyon değişiminde, PTH yokluğuna bağlı olarak hormonal etki ortadan kalkar. Plazma ve kemik kalsiyumu arasındaki değişimle, serum kalsiyumunda hedef değer 7 mg/dl olmakla beraber bazen 6 mg/dl ve daha düşük seviyelere geriler.



Şekil-8: Paratiroid Hücresinde Paratiroid Hormon Sentezi (108).

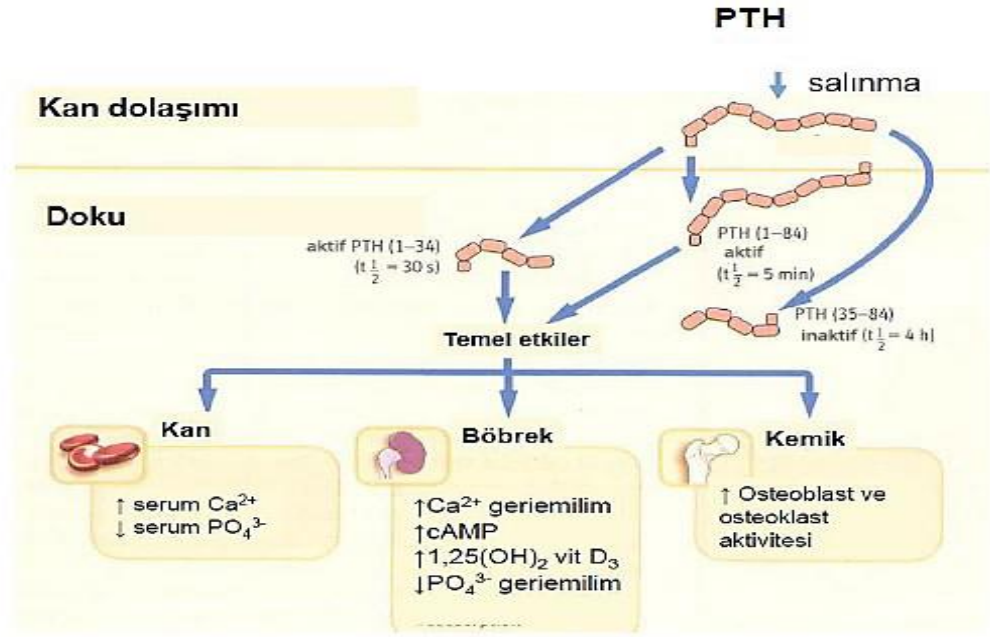
- b) Serum kalsiyumu, kemikte PTH etkisine bağlı olarak kalsiyum mobilizasyonu ile 10 mg/dl düzeyinde tutulur (109,110).

### **Ekstraselüler sıvıda PTH'nun hiperkalsemik etki mekanizması**

- a) Böbrek tubuluslarından kalsiyumun geri emilimini arttırmak,
- b) Kemik dokuda rezorpsiyonu sağlayarak plazmaya kalsiyum mobilizasyonu,
- c) Fosfatın böbrek tubullerinden geri emilimini azaltması neticesinde fosfat düzeyinin azalması,
- d) Böbrekte 1-alfa hidroksilaz'ı, proksimal tübülde arttırarak 1,25(OH)2D3 arttırılması (97).

#### **2.3.2.1. PTH Renal Etkisi**

Renal filtrasyonda kalsiyum %98-99 geri emilir. Proksimal tübüllerde ve henlenin inen kolunda bu geri emilen kalsiyumun %90'ı, geri kalan % 10'u ise distal tübüllerde geri emilir. PTH distal tübüllerden kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak kalsiyum klirensini düşürür. Fakat henle kulpu ve proksimal tübüllerdeki kalsiyum geri emilimi PTH'den bağımsızdır. Plazma kalsiyumu değişikliklerinde böbrekler PTH'e hızlı cevap verip plazma kalsiyum düzeyini düzenlerler. Şayet kalsiyumun PTH tarafından geri emilimi olmasaydı sürekli kalsiüriye bağlı kemiklerde ciddi kalsiyum kaybı olurdu. Böbreklerden fosforun %85-90'ı geri emilir. Bu geri emilimin çoğu aktif transportla proksimal tübüllerden olur, PTH bu aktif transportla inhibe edilir. PTH ekstraselüler sıvıda fosfat üzerine etkileri: a) Renal fosfatürik etkisiyle serum fosfat düzeyinin düşürülmesi b) kemik yıkımına bağlı meydana gelen fosfat miktarının plazma fosfat seviyesini arttırması. Proksimal tübüllerden; PTH etkisiyle fosfat geri emilinin yanı sıra bikarbonat, sodyum ve potasyum geri emilimide inhibe edilirken, hidrojen ve magnezyumun geri emilimi arttırılır (Şekil-9) (111,112).



Şekil-9:Paratiroid Hormonun Vücuttaki Etkileri (108).

Vücutta kalsiyum dengesinin sağlanmasında fosfat ve bikarbonatın PTH tarafından atılımının direkt etkisi bulunmaktadır. İdrarla  $\text{HCO}_3^-$  atılımının neden olduğu asidoz hiperkalsemiyi derinleştirebilir (albumin-kalsiyum kompleksinin oluşmasını azaltarak ve kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu arttırarak). İdrarla fosfat atılımı kandan hiperfosfatemi oluşmasını önleyerek kalsiyumun PTH tarafından arttırılmasını sağlar. PTH böbrekten ürik asit atılımını engeller, sonuç olarak hiperparatiroidide gut ve hiperürisemi görülmesine yol açar (111,112).

### 2.3.2.2. PTH Kemik Üzerine Etkileri

Farklı hücrelerde etkili olduğundan PTH'nın etkisi karmaşıktır. PTH kemik yapımı ve yıkımında etkilidir. Kemikteki yapım ve yıkım olayından hangisinin etkili olacağı PTH'nin alınan yol ve dozuna bağlıdır. PTH devamlı infüzyon yoluyla verildiğinde kemikte rezorpsiyon daha baskın iken; Subkutan yolla az miktarda verildiğinde PTH veya amino terminal fragmanları uygulandığında kemik yapımında artış gözlenir. PTH reseptörü proosteoblast, osteositler, osteoblast ve sinir hücrelerinde bulunmaktadır. Osteoblast kaynaklı hücrelerde PTH; proliferasyon, inhibisyon ve

stimulasyon etkisi gösterebilmektedir. Kemik formasyonunda rol oynayan osteoblastlar; büyümede etkili olan IGF-1, IGF-2 ve *amfiregülin* gibi faktörler üzerinde pozitif role sahiptir (113,114).

PTH kemikte düşük dozlarda kollajen sentezini ve osteoblast sayısını arttırarak etki gösterir. Ayrıca kemikte osteoblastik etki gösteren alkalen fosfataz'ın düzeyini arttırır. Plazma kalsiyumu normal sağlıklı bireylerde kemikte hem formasyon hem de rezorbsiyonu dengededir (113,114).

PTH'nın kemikteki rezorbtif etkisi, vitamin D'nin olmaması durumunda azalır ya da hiç olmaz. Bu etki hücre membranlarında aktif D vitamini olan 1,25(OH)2D3'ün kalsiyum geçişini arttırması sonucunda olur (111,112).

PTH reseptörü osteoklastlarda bulunmamaktadır. Osteoklastların matür osteoklastlara dönüşümünü proosteoblastlar ve osteoblastlar sinyal göndererek gerçekleştirir. Ayrıca bu sinyal osteoklastlarda rezorbsiyon ve apoptozis etkisini engeller. Osteoblast yüzey proteinleri olan M-CSF ve *RANK* ligandı osteoklastik etkide rol alırlar. Matür osteoklast aktivasyonunda *RANKL* gereklidir. PTH, M-CSF ve *RANKL* sentezini arttırır. *RANKL*'ın reseptörü *RANK* olup *Osteoprotegerin* (OPG) *RANKL*'ın *RANK*'a bağlanmasını önler (115).

### **2.3.2.3. PTH Barsak Üzerine Etkisi**

İnsan vücuduna ortalama 1000 mg kalsiyum diyetle alınırken bunun 600 mg'lık kısmı intestinal sistemden emilir. 25(OH)D3 PTH baskılandığında 24-25(OH)2D3'e dönüşür. 24-25(OH)2D3'nin D vitamini etkisi çok azdır. Bağırsak mukoza hücrelerine giren 1,25(OH)2D3 kalsiyum bağlayıcı protein oluşturarak reseptöre bağlanır. Bunun sonucunda besinlerle alınan kalsiyumun bağırsak lümenine alınarak kana geçişi sağlanır. Bağırsaktan fosfat emilimi; PTH'nın aktif D vitamininin (1,25(OH)2D3) sentezini arttırarak gerçekleştirilir. Bağırsaktan kalsiyum emilimi aktif D vitaminine bağlı olmakla beraber aktif D vitamin sentezi de PTH'e bağımlı olup, PTH verilmesini takiben 24 saatlik bir süre gereklidir (112).

## 2.4. MAGNEZYUM

### 2.4.1. Magnezyumun Yapı ve Metabolizması

Magnezyum (Mg) konsantrasyonu intraselüler olarak ikinci sırada, vücutta ise dördüncü sıradaki katyondur. Magnezyum özellikle kas ve sinir hücrelerinde Na-K ve kalsiyum pompasının aktivasyonunda ATP'ye bağlanarak etki eder. Magnezyumun muskuler ve nörolojik işleyişi, membran stabilizasyonu üzerinde etkileri vardır (116).

Plazma magnezyum konsantrasyonu 1,7-2,4 mg/dl arasındadır. Plazma magnezyumunun %20 civarı proteine bağlı, %65 kadarı iyonize ve kalan miktarı da farklı iyonlarla (sitrata, fosfat gibi) kompleks oluşturur (116).

Vücuda alınan magnezyumun yaklaşık 1/3 kadarı intestinal sistemden geri emilirken, esas magnezyum dengesi böbrekler tarafından regüle edilir. İyonize magnezyumun haricinde olan kısmın %80'i ultrafiltrasyona uğrar. Günde 3500 mg magnezyum ultrafiltrasyona uğrarken yaklaşık olarak 100-150 mg magnezyum idrarla atılır, ayrıca gastrointestinal sistemden (GİS)'den emilen magnezyumda yaklaşık olarak idrarla atılan miktara eşittir (117).

Henlenin çıkan kalın kolunda magnezyum transportunda etkili birçok faktör bulunur. Etkili faktörler arasında AVP, PTH, beta blokerler, kalsitonin ve glukagon bulunur. Bu faktörlerin hepside henlenin çıkan kalın kolundaki adenilat siklaz üzerinden paraselüler geçirgenlikte artma ve intraluminalde voltajın yükseltilmesiyle etki gösterirler (118). Magnezyum metabolizması üzerinde, magnezyumun geri emiliminde metabolik alkaloz stimüle edici rol oynarken, magnezyum geri emiliminin inhibisyonunda fosfat depleasyonu, hipokalemi ve metabolik asidoz rol oynar (119).

Kalsiyum ile magnezyum'un emilimi ve sindirim süreci birbiri ile benzerlik gösterir. Kalsiyum ile magnezyumun tüketiminde önerilen oran:2/1'dir. Magnezyumun geri emiliminin inhibisyonunda yağ ve proteinden zengin besinler, diyetin kalsiyum ya da fosfordan zengin besinlerle yapılması önemli etkindir (120).

### **2.4.2. Magnezyumun Kaynakları ve İhtiyacı**

Özellikle sebzeler ve deniz ürünleri yüksek oranda magnezyum içerirler. Koyu yeşil sebzelerde daha fazla oranda bulunur. Magnezyum kurubaklagil (soya ürünleri gibi), kuruyemiş (badem, kaju gibi), mısır ve kahverengi pirinç, buğday (kepek, ruşeym), kuru kayısı, avakado ve tohumlarda da belirli oranlarda bulunur. Ayrıca magnezyumun kaynaklarından biri de sert su'dur (121).

Amerika'da diyetle önerilen günlük magnezyum alımı 19-30 yaşlar için günde 310-400 mg, 31 yaş ve üzerinde günlük 320-420 mg'dır. Magnezyum ihtiyacı tahminen 19-30 yaş için günlük 255-330 mg iken 31 yaş ve üstü için 265-330 mg'dır. Magnezyum ihtiyacı emzirme ve gebelik dönemlerinde artar (122).

### **2.4.3. Magnezyumun Fonksiyonu**

Vücutta magnezyum düzeyinin düşmesi, magnezyum yüksekliğine göre daha önemli etkilere neden olur. Hipomagnezemi tetani, kas fasikülasyonları, konvülsiyonlar, hipereksitabilite, tremor ve kas spazmına neden olur. Bu etkilerini sinyal iletimi ve kalsiyum geçişine bağlı olarak gerçekleştirir (116,123). Vücutta magnezyum düşüklüğü kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, serbest radikal hasarlanması ve immun fonksiyon bozukluğu'na neden olabilir. Hipomagnezemi ATP'azın aktivasyonundaki azalmaya bağlı olarak hidrojen, kalsiyum, potasyum ve sodyumun transportunda bozukluklara neden olur (123).

Diyabetes mellitus, aşırı alkol alımı, yaşlılık, kronik diyare, laktasyon, malabsorbsiyon sendromları, gebelik, düşük kalorili diyetler, bazı diüretikler, kronik laksatif kullanımı ve aşırı kahve tüketimi hipomagnezemiye neden olan faktörlerdir (116,123).

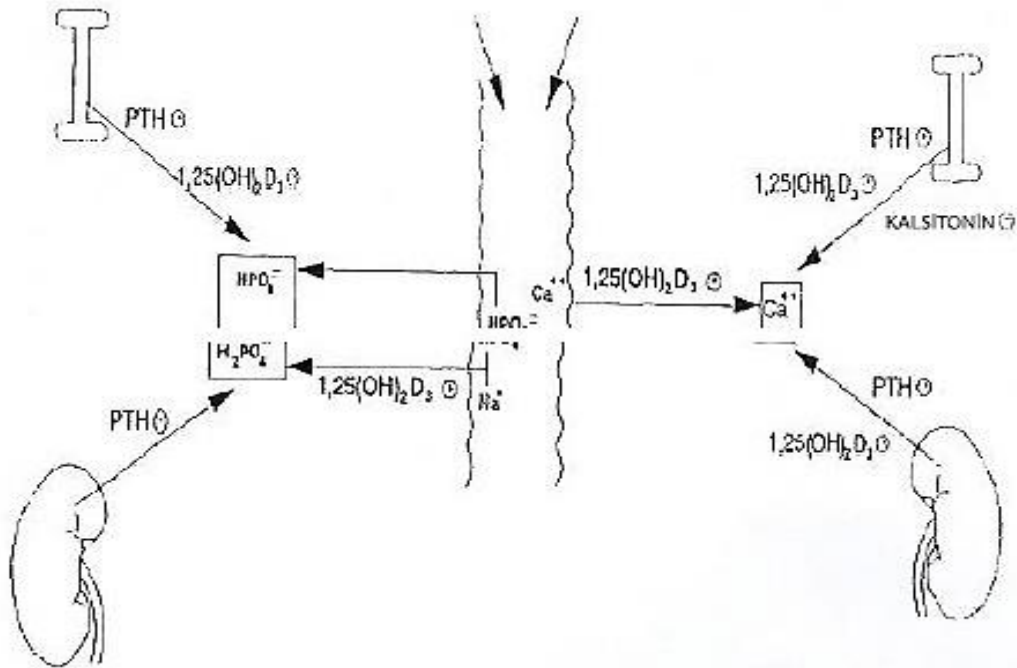
## 2.5. FOSFOR

### 2.5.1. Fosfor Metabolizması

Vücutta fosforun %85'i kemikte, %15'i ise intraselüler ve ekstraselüler sıvılarda bulunur. Ekstraselüler sıvıda fosfor 3 farklı formda bulunur. Serumdaki fosforun % 55'i iyonize formda, %35'i kalsiyum, magnezyum ve sodyum ile kompleks yapmış formda, %10'u ise protein yapıda bulunur (96).

Fosfat homeostazisinin başlıca düzenleyicisi böbreklerdir. Fosfatın büyük çoğunluğu barsaklardan geri emilir. Serumdaki fosfatın %90'ı böbreklerde ultrafiltrasyona uğrarken bunun büyük kısmı proksimal tübüllerden geri emilir (Şekil-10). Hipokalsemiye yanıt olarak salgılanan PTH, fosfatın reabsorpsiyonunu azaltmakta olup fosfatüriyi artırır (124).

Vücudun fosfor ihtiyacının en fazla olduğu dönem büyüme çağıdır (134). D vitamini gastrointestinal sistemden (GİS)'den fosforun emiliminde düzenleyici rol oynar. GİS'den fosforun 2/3'ü geri emilime uğrar. Geri emilmeyen kısımda dışkıyla atılır (102). Böbreklerden ultrafiltrasyona uğrayan fosforun %90'ı geri emilir (Şekil-11).

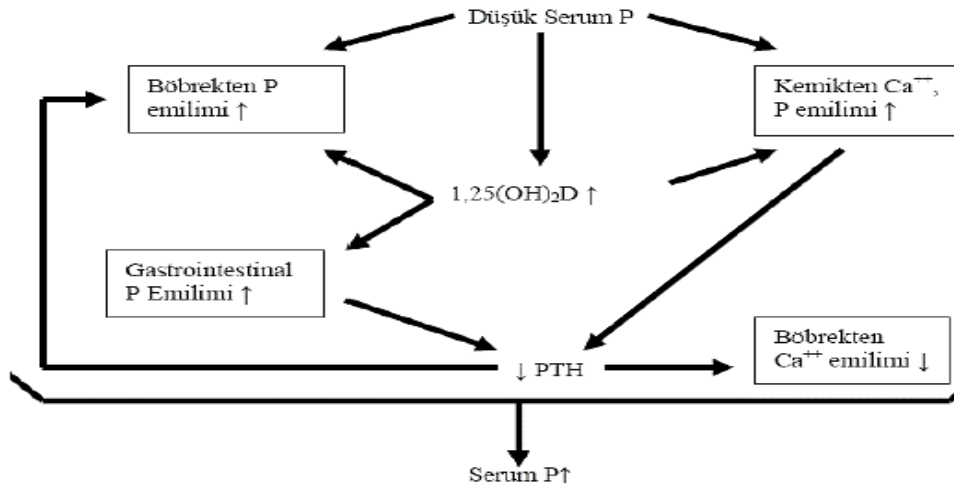


Şekil-10: PTH, Kalsiyum ve fosfor dengesi ve etkili faktörler (124).



Plazma fosforunun düzenleme mekanizmaları (Fosfor düzeyi düştüğünde):

- 1) Renal fosfor reabsorbsiyonunun artırılması
- 2) Aktif D vitamini sentezinin uyarımı
- 3) Kemikteki yıkıma bağlı olarak ekstraselüler sıvıya kalsiyum ve fosforun geçişinin artırılması (96).



Şekil-11: Serum fosfor regülasyonu ve etkili faktörler (96).

## 2.6. ALKALEN FOSFATAZ

Kemik yapımında en önemli belirleyicilerden biri alkalen fosfataz'dır. Alkalen fosfataz osteoblast membranında bulunur ve dolaşıma osteoblastlardan salınarak geçer. Plazmadaki alkalen fosfataz seviyeleri menapozdan sonra iki katına çıkabilir. Alkalen fosfataz Paget hastalığı, kemik metastazları, osteomalazi, tirotoksikoz ve hiperparatiroidi gibi hastalık durumlarında artış göstermektedir (125).

Malnütrisyon, vitamin D intoksikasyonu, hipotiroidi, hipomagnezemi, çinko eksikliği, masif kan transfüzyonu, skorbüt, turner sendromu, hipofosfatazya ve akondroplazi durumlarında alkalen fosfataz seviyesi düşük ölçülür (126).

Alkalen fosfataz değerleri kullanılan metoda, sigara içimine, kişinin kilosuna cinsiyete ve yaşa bağlı olarak değişebilir. Alkalen fosfataz genellikle 20'li yaşlara kadar normal değerin üzerinde seyreder. Özellikle yenidoğan döneminde, ergenlik döneminde ve gebelerde yüksek olarak ölçülür. İleri yaşlarda erkeklerde genelde karaciğer kökenli kadınlarda ise kemik kaynaklı alkalen fosfataz yüksekliği görülebilir (127).

Erişkinlerde karaciğer fonksiyon bozukluğu yok ise alkalen fosfatazın yarısı karaciğerden diğer yarısı da kemikten kaynaklanır. Kemikten kaynaklanmayan hastalıklarda (KC ve safra bzk gibi) alkalen fosfataz düzeyi artar. Primer osteoporozda alkalen fosfataz düzeyi tanı ve izlemde kullanılmaz (128).

Alkalen fosfataz da kalsiyum, magnezyum, fosfor ve D vitamini gibi kan alımları turnike kullanılmadan ve aç karnına alınmalıdır (126).

## **2.7. ALBUMİN**

Albumin, plazmada en çok bulunan proteinlerden biridir ve birçok hayati metabolik olayda rol oynar (126). Albumin negatif yüke sahip, doğal olarak bulunan bir plazma proteindir. İnsanlarda 9-12 gr/gün albumin karaciğerde sentezlenir. Damar dışı alandaki osmolarite ve kandaki onkotik basınç değişimleri albumin sentezindeki etkenlerdir. İntravasküler alanda 120 mg albumin bulunurken, ekstravasküler alanda 160 mg albumin bulunur. İntravasküler alandaki albumin konsantrasyonu interstisyel alana göre daha yüksektir. Albumin sentezinde protein ve kalori eksikliği önemli etkenlerdir. Albumin plazmadan kapiler duvar aracılığıyla interstisyel alana geçerken, interstisyel alandan lenfatik sistem ile plazmaya geri döner (129).

Albuminin Görevleri:

- a) Plazmada onkotik basıncın düzenlenmesi,
- b) Anti trombotik etki göstererek trombosit fonksiyonlarının inhibe edilmesi,
- c) Plazmada bulunan birçok moleküle bağlanarak taşınmasının sağlanması,

d) Kapiller membranlarda geçirgenliğin düzenlenmesi,

e) Plazmadan serbest radikallerin temizlenmesinde etkilidir (130).

Yapılan bazı çalışmalarda hipoalbumineminin hastanede yatan hastalarda mortalite, morbidite, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve hastanede kalış süresini arttırdığı gösterilmiştir (131). Ayrıca albumin düşüklüğü ve kötü prognoz ilişkisinin beslenme ve inflamasyondan bağımsız olduğu gösterilmiştir (132). Hipoalbuminemi de kapiller permeabilite artışı sonucu plazmada albumin değişimine bağlı olarak sepsis gelişir. Osmotik basıncın plazma ve ödem sıvısında ölçümü, sepsise bağlı olarak kapiller permeabilitede artışı gösterir (133).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALAR

Çalışmamıza Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları polikliniklerine Şubat 2016 ve Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran kişilerden rastgele 30-50 yaş arası gönüllü bay ve bayan olgular dahil edildi. Bu araştırmaya katılan tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı.

##### **Çalışmaya dahil olma kriterleri:**

- 30 ile 50 yaş arası bay veya bayan olmak
- Aktif bir enfeksiyonunun olmaması (Üriner enfeksiyon, ÜSYYE, Pnömoni, AGE gibi)
- Kronik bir hastalığının olmaması (HT, Diyabetes Mellitus, KOAH, Kronik karaciğer hastalığı, Serebrovasküler hastalık gibi)
- D vitamini metabolizması ve üriner kalsiyum atılımını etkileyebilecek ilaç kullanmaması (Tiyazid grubu diüretikler, Kortikosteroid gibi)
- D vitamin eksikliği grubu < 20 ng/ml, kontrol grubu D vitamin düzeyi > 30 ng/ml olması

##### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- Yaş > 50 ve yaş < 30 olması
- Aktif bir enfeksiyonunun olması (Üriner enfeksiyon, ÜSYYE, Pnömoni, AGE vb)
- Kronik bir hastalığının olması (HT, Diyabetes Mellitus, KOAH, Kronik karaciğer hastalığı, Serebrovasküler hastalık vb)
- D vitamini metabolizması ve üriner kalsiyum atılımını etkileyebilecek ilaç kullanması (Tiyazid grubu diüretikler, Kortikosteroid vb)
- Gebelik ve laktasyon

- D vitamini düzeyini 21-30 mg/dL arasında olması

### **3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Randomize vaka kontrol çalışması

### **3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ**

Bu çalışmaya dahil edilen kişilerin anamnezleri alınarak fizik muayenesi yapıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen kişilerin: Cinsiyet, yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sistolik-diastolik kan basınçları verileri kaydedildi. Quetelet indeksi (ağırlık/boy<sup>2</sup>) kullanılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Çalışmaya alınan kişilerden en az 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri ve idrar örneği alındı. Alınan venöz kan örneklerinden: Tam kan sayımı, 25-OH vitamin D, PTH, Kalsiyum, Albumin, Fosfor, TSH, Magnezyum, Lipid profili (T. kolesterol, trigliserid, LDL, HDL), Alkalen fosfataz, Kreatinin bakıldı. Alınan idrardan Tam idrar tetkiki, idrarda kalsiyum ve idrarda kreatinin bakıldı. Alınan kan ve idrar örnekleri Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya ve hormon laboratuvarında çalışıldı.

#### Araştırılan parametrelerin analiz edildiği cihazlar:

Tam kan sayımı: Sysmen XN 1000 cihazında

25 (OH) D Vitamini: Kütle spektrofotometri yöntemiyle Agilent LC-MS/MS cihazında

PTH VE TSH: İmmuno assay metodla Siemens Centaur XP cihazında

TİT: Labumad 2 cihazında

Alkalen fosfataz, fosfor, magnezyum, kreatinin, kalsiyum, albumin, trigliserid, HDL, LDL, T. kolesterol, idrarda kalsiyum, idrarda kreatinin: Spektrofotometrik yöntemle Beckman AU 2700 cihazında ölçüldü.

Kalsiüri'nin hesaplanması amacıyla idrar kalsiyum/idrar kreatinin(spot) oranı bakıldı (Normal:0,06-0,20). Çalışmamızda D vitamin eksikliği ile idrarda kalsiyum atılımı arasındaki ilişki araştırıldı. Bunun için D vitamin düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olan vakalar kontrol grubunu oluştururken, 20 ng/ml'nin altında olan vakalar ise D vitamin eksikliği grubunu oluşturdu. Bu 2 grup karşılaştırıldı.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences Statistical Software) 23.0 versiyonu (SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyen (non-parametrik) veriler için ise ortanca (medyan) ve minimum-maksimum değerleri verildi. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması amacıyla Bağımsız İki Örneklem t Testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney-U testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

Vitamin D değerleri düşük bulunan grup kendi içinde vitamin D yetersizlik ve vitamin D eksiklik grubu olarak ikiye ayrıldı, üç grubun vitamin D düzeyleri ile idrarla kalsiyum atılımı arasındaki ilişki Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Serum vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon testi kullanıldı.

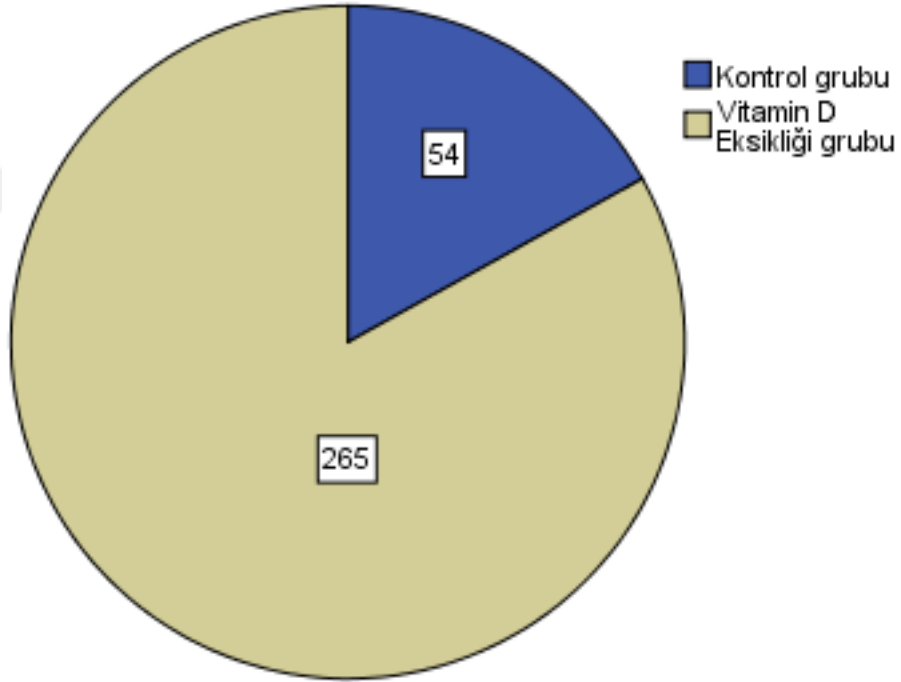
### **3.5. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 04.02.2016 tarih ve 2 sayılı oturumunda 2/12 sayılı kararı ile onaylandı.

#### 4. BULGULAR

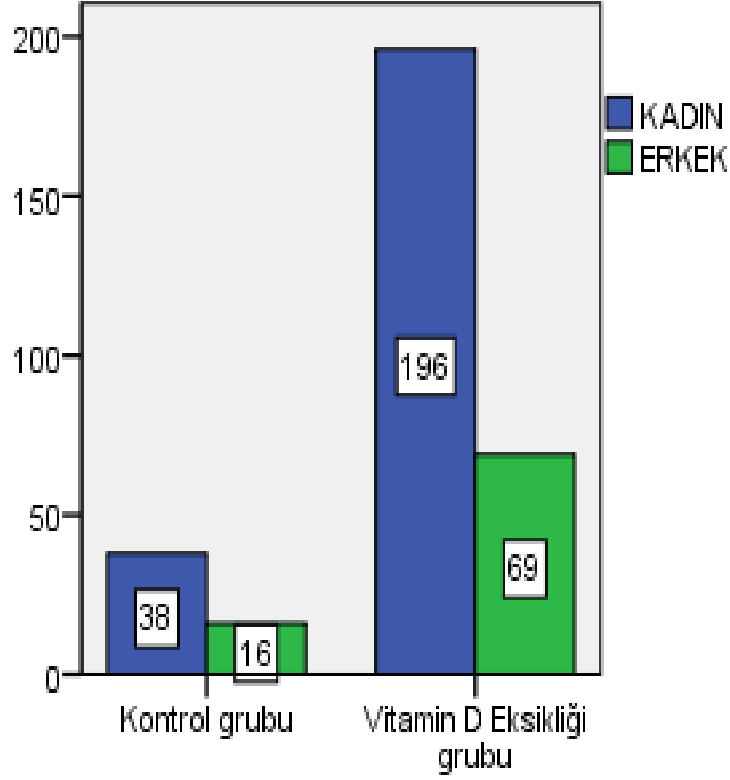
Çalışmamıza Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 30 ile 50 yaş arası bay ve bayan kişilerden rastgele 400 gönüllü alındı. Vitamin D düzeyleri veya idrar kalsiyum atılımı etkilenebileceğinden idrar yolu enfeksiyonu saptanan 38 vaka, kreatinin yüksekliği saptanan 10 vaka ve D vitamini yetersizliği saptanan 33 vaka çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmamıza 319 vaka dahil edildi.

D vitamini eksikliği grubuna 265 vaka, kontrol grubuna ise 54 vaka alındı (Şekil 12).



Şekil 12. Gönüllülerin gruplara göre dağılımı

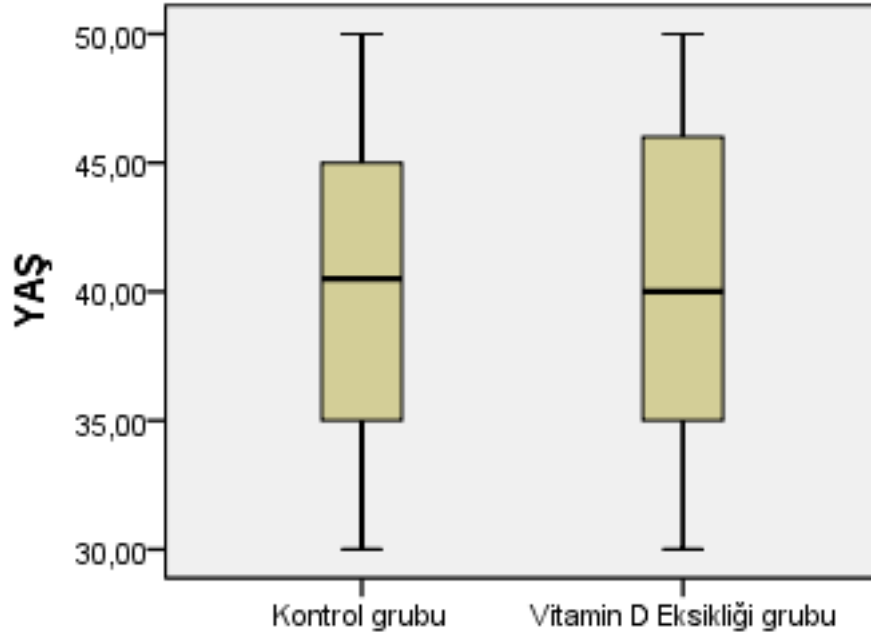
D vitamin eksikliği grubunun 196'sı (% 74) kadın ve 69'u (% 26) erkek iken, kontrol grubunun 38'i (% 70,4) kadın ve 16'sı (% 19,6) erkek idi (Şekil 13). Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,586$ ).



Şekil 13. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

D vitamin eksikliği grubunun yaş ortalaması  $40,37\pm 6,04$  yıl iken kontrol grubunda  $40,20\pm 6,15$  yıl idi (Şekil 14). İki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,858$ ).





Şekil 14. Vakaların yaşa göre dağılımı

Çalışmaya alınan tüm vakaların 30-40 yaş ve 40-50 yaş arası olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında, 30-40 yaş grubunda vitamin D düzeyi ortalama  $15,39 \pm 14,58$  mg/dL ve 40-50 yaş grubunda ortalama  $15,09 \pm 13,57$  mg/dL idi. Yaş grupları arasında vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,845$ ).

D vitamin eksikliği grubunun vücut kitle indeksi ortalama  $26,30 \pm 3,88$  iken kontrol grubunun  $25,89 \pm 3,51$  idi, iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,475$ ).

D vitamin eksikliği grubunun sistolik kan basıncı ortalama  $121,98 \pm 8,75$  mmHg iken kontrol grubunda  $121,48 \pm 9,59$  mmHg idi ( $p=0,707$ ). Diyastolik kan basıncı D vitamin eksikliği grubunda ortalama  $71,92 \pm 7,09$  mmHg iken kontrol grubunda  $71,39 \pm 7,16$  mmHg idi ( $p=0,614$ ). İki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 8).

**Tablo 8.** Grupların demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

	<b>D vitamini eksikliği grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	196/69 <sup>a</sup>	38/16 <sup>a</sup>	0,586
<b>Yaş (yıl)</b>	40,37±6,04 <sup>b</sup>	40,20±6,15 <sup>b</sup>	0,858
<b>Vücut kitle indeksi</b>	26,30±3,88 <sup>b</sup>	25,89±3,51 <sup>b</sup>	0,475
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	121,98±8,75 <sup>b</sup>	121,48±9,59 <sup>b</sup>	0,707
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>	71,92±6,04 <sup>b</sup>	71,39±7,16 <sup>b</sup>	0,614

<sup>a</sup>Ki-kare testi, sayı; <sup>b</sup>Bağımsız iki örneklem *t* testi, ortalama±standart sapma

D vitamin eksikliği grubunun parathormon değerleri ortalama 88,57±69,08 ng/L iken kontrol grubunda ortalama 55,52±27,08 ng/L idi (p=0,001). D vitamin eksikliği grubunun kalsiyum değerleri ortalama 9,56±0,46 mg/dL ve kontrol grubunda ortalama 9,95±2,73 mg/dL idi (p=0,032). Parathormon değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kalsiyum oranı D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo 9).

Fosfor değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 3,30±0,57 mg/dL iken kontrol grubunda ortalama 3,44±0,60 mg/dL idi (p=0,088). Alkalin fosfataz değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 86,91±49,61 U/L ve kontrol grubunda ortalama 80,74±24,18 U/L idi (p=0,373). Magnezyum değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 2,06±0,26 mg/dL, kontrol grubunda ise ortalama 2,09±0,26 mg/dL idi (p=0,497). Kreatinin değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 0,82±0,14 mg/dL iken kontrol grubunda ortalama 0,85±0,14 mg/dL idi (p=0,194). Albumin değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 4,21±0,34 g/dL, kontrol grubunda ise ortalama 4,16±0,28 g/dL idi (p=0,341). TSH değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 2,05±1,38 mU/L iken kontrol grubunda ortalama 2,65±1,54 mU/L idi (p=0,237). Total kolesterol değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 189,48±37,02 mg/dL kontrol grubunda ise ortalama 195,75±44,65 mg/dL idi (p=0,275). Trigliserid değerleri D vitamin eksikliği

grubunda ortalama  $144,03 \pm 82,73$  mg/dL iken kontrol grubunda ortalama  $151,69 \pm 96,35$  mg/dL idi ( $p=0,547$ ). HDL kolesterol değerleri D vitamin eksikliği grubunda  $47,82 \pm 10,67$  mg/dL ve kontrol grubunda  $50,82 \pm 12,22$  mg/dL idi ( $p=0,067$ ). LDL kolesterol değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama  $113,10 \pm 32,51$  mg/dL, kontrol grubunda ise  $114,58 \pm 37,77$  mg/dL idi ( $p=0,767$ ). İki grup arasında fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, kreatinin, albumin, TSH, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Grupların biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

	<b>D vitamini eksikliği grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Parathormon (ng/L)</b>	88,57±69,08	55,52±27,08	<b>0,001*</b>
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,56±0,46	9,95±2,73	<b>0,032*</b>
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,30±0,57	3,44±0,59	0,088
<b>Alkalefosfataz (U/L)</b>	86,91±49,61	80,74±24,18	0,373
<b>Magnezyum (mg/dL)</b>	2,06±0,26	2,09±0,26	0,497
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,82±0,14	0,85±0,14	0,194
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,21±0,34	4,16±0,28	0,341
<b>TSH (mU/L )</b>	2,05±1,38	2,65±1,54	0,237
<b>Total kolesterol (mg/dL)</b>	189,48±37,02	195,75±44,65	0,275
<b>Trigliserid (mg/dL)</b>	144,03±82,73	151,69±96,35	0,547
<b>HDL kolesterol (mg/dL)</b>	47,82±10,67	50,82±12,22	0,067
<b>LDL kolesterol (mg/dL)</b>	113,10±32,51	114,58±37,77	0,767

\* $p < 0,05$ ; TSH tiroid stimulan hormon; Bağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

D vitamin eksikliği ve kontrol grubunun tam kan sayımındaki değerleri bağımsız iki örneklem t testi ile karşılaştırıldı, iki grup arasında tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel fark gözlenmedi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Grupların tam kan sayımı parametreleri açısından değerlendirilmesi

	<b>D vitamini eksikliği grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Lökosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	7,79±1,80	7,38±1,63	0,131
<b>RBC (/mm<sup>3</sup>)</b>	5,21±2,66	5,06±0,51	0,701
<b>Hematokrit (%)</b>	43,87±25,27	43,18±4,36	0,842
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	14,14±4,56	14,11±1,73	0,960
<b>MCV (fL)</b>	87,28±49,71	85,49±5,94	0,793
<b>MCH (pg)</b>	28,62±17,18	27,91±2,62	0,763
<b>MCHC (g/dL)</b>	32,67±1,99	32,79±2,23	0,682
<b>RDW (%)</b>	13,87±2,72	13,39±1,96	0,216
<b>Trombosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	294,99±69,37	275,88±57,71	0,059
<b>MPV (fL)</b>	10,44±0,94	10,67±0,96	0,108
<b>PDW (fL)</b>	12,36±2,13	12,84±2,12	0,135
<b>LYM (/mm<sup>3</sup>)</b>	2,56±0,72	2,37±0,54	0,058

MCV; ortalama eritrosit hacmi, MCH; ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC; ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW; eritrosit dağılım genişliği, MPV; ortalama trombosit hacmi, PDW; trombosit dağılım genişliği, LYM; lenfosit. Bağımsız iki örneklem t testi, ortalama±standart sapma

Vitamin D değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 9,91±4,85 mg/dL (min.2,50 max. 19,70) iken kontrol grubunda 41,41±15,20 mg/dL (min. 30,30 ve max. 101,30) idi (p<0,001). Spot idrarda kalsiyum değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama 9,63±8,17 mg/dL (min. 0,43 ve max. 56,38), kontrol grubunda ise 10,81±8,74 mg/dL (min. 0,81 ve max. 41,00) idi (p=0,337). Spot idrarda

kalsiyum/kreatinin oranı D vitamin eksikliği grubunda ortalama  $0,08\pm0,06$  ve kontrol grubunda  $0,09\pm0,07$  idi ( $p=0,197$ ). D vitamin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** D vitamin eksikliği ve kontrol gruplarının idrarda kalsiyum atılımı açısından değerlendirilmesi

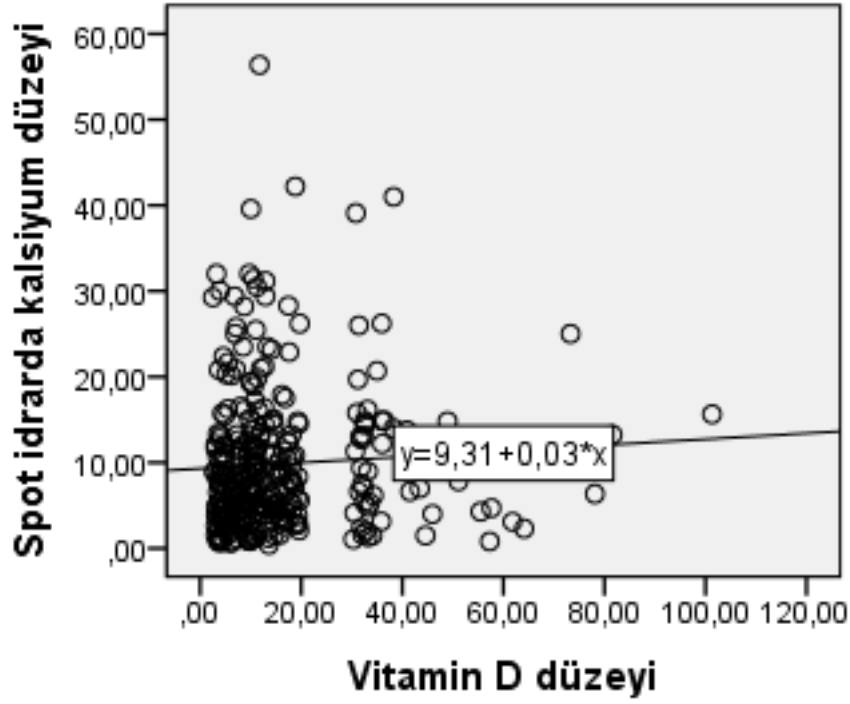
	<b>D vitamini eksikliği grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P</b>
<b>Vitamin D (mg/dL)</b>	9,91±4,85	41,41±15,20	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Spot idrarda kalsiyum (mg/dL)</b>	9,63±8,17	10,81±8,74	0,337
<b>Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı</b>	0,08±0,06	0,09±0,07	0,197

\*P<0,05

Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasında negatif veya pozitif doğrusal ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla Pearson Korelasyon testi yapıldı. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 12, Şekil 15).

**Tablo 12.** Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki korelasyonun incelenmesi

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Vitamin D-spot idrarda kalsiyum</b>	0,058	0,298
<b>Vitamin D-spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı</b>	0,060	0,288

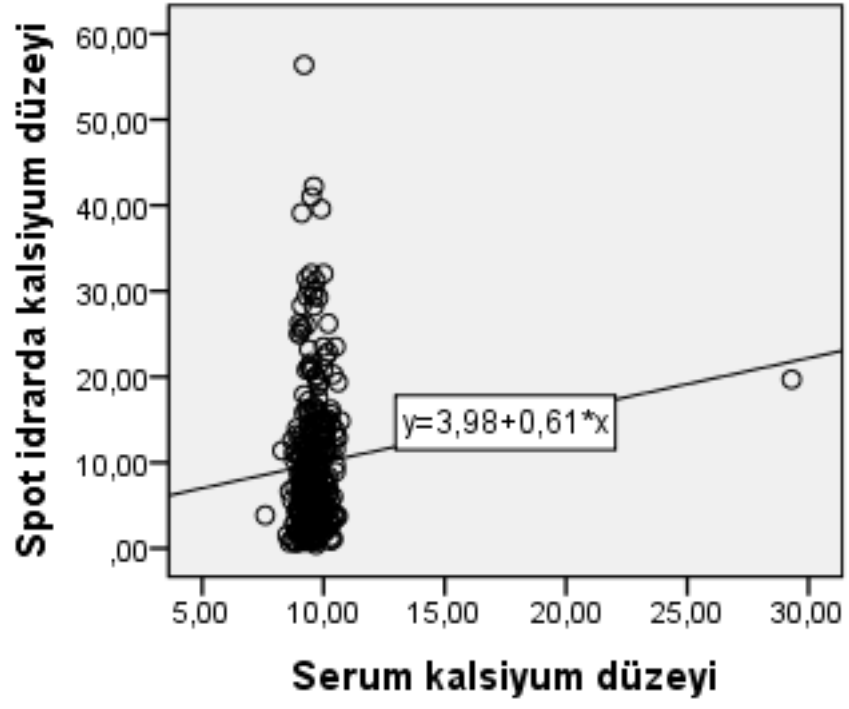


Şekil 15. Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri arasındaki korelasyon

Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasında negatif veya pozitif doğrusal ilişki olup olmadığını incelemek amacıyla Pearson Korelasyon testi yapıldı. Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 13, Şekil 16).

**Tablo 13.** Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları arasındaki korelasyonun incelenmesi

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Serum kalsiyum -spot idrarda kalsiyum</b>	0,088	0,117
<b>Serum kalsiyum -spot idrardakalsiyum/kreatinin oranı</b>	-0,020	0,722



Şekil 16. Serum kalsiyum düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum düzeyleri arasındaki korelasyon

## 5.TARTIŞMA

D vitamini eksikliği toplumda sık görülen bir sağlık problemidir. Serum D vitamini düzeyi, tetkik olarak birçok sağlık kuruluşunda çalışılmamaktadır. Ayrıca D vitamini çalışma kiti olarak da pahalı bir tetkik yöntemidir.

Bizde çalışmamızda polikliniğe başvuran hastalardan vitamin D eksikliği ve spot idrarda kalsiyum atılımı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. İdrarda kalsiyum atılımı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki göz önüne alındığında idrarda kalsiyum ölçüm yöntemlerinin vitamin D eksikliği tanısında, serum vitamin D düzeylerine göre daha pratik, her yerde uygulanabilir ve daha ucuz bir yöntem olabileceğini düşündük. Bu amaçla polikliniğe başvuran 30-50 yaş arası kadın ve erkeklerden rastgele seçilen 400 gönüllüden 319'u çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamızda D vitamini eksikliği ile spot idrarda kalsiyum atılımı arasındaki korelasyonu araştırmayı ve anlamlı bir ilişki saptanırsa üriner kalsiyum eşik değerini bulmayı hedefledik.

Tüm dünyada, bütün yaş gruplarında görülen önemli sağlık sorunlarından biri de D vitamin eksikliğidir. Yaşlı nüfus oranının artışı, deri kanserlerine yakalanma konusunda toplumdaki bilinç düzeyinin artması ve bundan dolayı güneşin UV-B ışınlarına karşı faktörlü kremlerin kullanılması, özellikle sağlık çalışanları gibi kapalı iş ortamlarından dolayı güneş ışınlarına maruziyetin az olması nedeniyle vitamin D eksikliği daha fazla izlenmektedir. Vitamin D kaynağı olan güneş ışınlarından yetersiz faydalanma veya vitamin D sentezinin az olmasının sekonder hiperparatiroidi ve osteoporoz gibi bazı hastalıklarla ilişkili oldukları gösterilmiştir (134,135).

Obezite, güneş ışınlarına maruziyetin az olması, malabsorbsiyon, prematür doğum, ilaç kullanımı, pigmente cilt, yetersiz alım, yaşlı kişilerdeki yıpranmış deri gibi etkenler vitamin D eksikliğine eğilim yaratan risk faktörleridir (39). Yurtdışında özellikle de Almanya'daki gurbetçilerimiz üzerinde yapılan çalışmada başörtüsü takan ve kapalı giyinen bayanlarda D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğü izlenmiştir (136). Avrupa'da yaşayan İranlı, Afrikalı ve Türkler üzerinde yapılan bir



çalışmada da vitamin D eksikliği oranının Avrupalılara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (137).

Cinsiyet vitamin D eksikliğinde bir risk faktörü olarak belirtilmemiştir. İtalya'da Vierucci F. ve arkadaşlarının 652 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada vitamin D eksikliği oranında cinsiyet faktörünün etkili olmadığı gösterilmiştir (138).

Sayed-Hassan R. ve arkadaşlarının 18-62 yaş arasındaki 372 sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada D vitamini 20 ng/ml'nin altında olan vaka oranı %90,1 iken D vitamini 30 ng/ml'nin altında olan vaka oranı ise %99,2 olarak saptanmış. Bu çalışmada kadınlarda D vitamini eksikliği daha yaygın olarak izlenmiş. Bunun nedeni olarak da kadınlarda kapalı giyinme (peçe takma gibi) etken olarak gösterilmiştir (139).

Bizim çalışmamızda da 234 kadın ve 85 erkek olmak üzere toplam 319 vaka değerlendirildi. Yaptığımız çalışmada cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p=0.586$ ). Bu sonucun elde edilmesinde Erzincan bölgesinde güneş ışınlarının azlığı, erkeklerin de soğuktan dolayı geleneksel kapalı kıyafetler giymesi nedeniyle güneşe maruziyetlerinin az olması nedeniyle her iki cinsiyette de yaygın vitamin D eksikliğinin rol oynayabileceği düşünüldü.

Çinde Hu Y. ve arkadaşlarının 14473 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliğinin kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada 6-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde de vitamin D eksikliğinin yetişkinlere göre daha yüksek oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir (140).

Kim SH. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği prevalansının yaşla birlikte arttığı tespit edilmiş (141).

Callegari ET ve arkadaşlarının 16-25 yaş arası kadınlarda yaptıkları çalışmada genç kadınlarda vitamin D eksikliğinin daha fazla görüldüğünü saptamışlardır. Ancak D vitamini durumunu değerlendirirken, hormonal kontraseptif, güneşe maruz kalma ve güneşle ilgili tutumlar gibi faktörlerin yanı sıra diyet takviyesinin de dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir (142).

Almanya'da Rabenberg M. ve arkadaşlarının 6995 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada vitamin D düzeyleri açısından anlamlı cinsiyet farklılığı gözlenmemiş. Kadınlar arasında yaş ve düşük sosyoekonomik durum açısından düşük vitamin D düzeyleri ile anlamlı ilişkiler gözlenmiş, erkekler arasında ise vitamin D alımının yetersiz olması ve uzun süre kapalı ofis ve ev ortamında bulunması vitamin D eksikliği ile ilişkili olarak gösterilmiştir (143).

Bizim alışmamızda da 30 ile 50 yaş arası kadın ve erkek vakalar değerlendirildi. Vitamin D düzeyleri açısından iki grup arasında yaş açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.858$ ).

Osteomalazi ve raşitizmin önlenmesinde D vitamini profilaksisi önemli olmakla beraber, serum D vitamini düzeyinin uygun aralıklarda korunmasında da profilaksi gereklidir. D vitamininin uygun aralıklarda tutulmasıyla kanser, diyabet gibi kronik hastalıkların kısmen önlenebileceği ve zirve kemik kütesine ulaşmak da daha kolay olacaktır. D vitamininin günde 400-1000 ünite alınmasıyla, D vitamininin uygun düzeylerde ve koruyucu olacağı gösterilmiştir (144).

D vitamininin normal değerleri ya da eksikliği için belirlenen değerler konusunda farklı görüşler mevcuttur. Ancak 10 ng/ml'nin altındaki vitamin D değerleri ciddi eksiklik olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca kemik mineralizasyonu ve kemik döngüsü için gereken D vitamin düzeyinin 20 ng/ml olduğu ve bu değerlerin altındaki değer vitamin D eksikliği olarak kabul edilmektedir.

Kalsiyum emiliminin en fazla olduğu ve insan sağlığının devamlılığı açısından gerekli olan D vitamin düzeyi 30 ng/ml olarak kabul edilmiştir (145,146,147). Optimal D vitamini düzeyinin korunması önemlidir. Çünkü hedef D vitamini yüksek tutulduğunda, tanı konmada ve tedavi edilme maliyeti yüksek olacaktır. Hedef D vitamini düşük tutulduğunda ise kemik rezorpsiyonu ve bunun sonucunda gereksiz fraktürlere neden olacaktır. Yapılan bir çalışmada 5 ng/ml'nin altında osteomalazi ve kemikte mineralizasyon defekti görülürken, 10-20 ng/ml arası D vitamininin düzeyinde kemik döngüsünün normal olduğu izlenmiştir (148).

Cenk AYPAK ve arkadaşlarının 270 hasta (117 erkek-153 kadın) üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği aşırı kilolu ve obezlerde daha yaygın olup, serum 25(OH) D seviyelerinin VKİ ile ters orantılı olduğu saptanmış (149).

Bengür T. ve arkadaşlarının 215 kadın ve 49 erkek üzerinde yaptığı çalışmada, kadınların erkeklere göre daha yüksek VKİ'ne sahip olduğu gözlenmiş. Obezite artışı vitamin D'nin adipoz dokuda depolanmasına neden olarak serum vitamin D düzeyini düşürse de, VKİ'ye göre gruplarda yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunamamış (150).

Smotkin T.M ve arkadaşları 217 çocukta (118 kız-99 erkek) yaptıkları çalışmada % 55,2 oranında vitamin D eksikliği saptanmış. 25(OH) D seviyeleri ile VKİ arasında negatif bir korelasyon saptanmış (10).

Fish E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127 hastada % 84 oranında vitamin D eksikliği saptanmış, bu hastaların VKİ ile D vitamin ve PTH arasında korelasyon tespit edilmiş. Preoperatif vitamin D eksikliği bulunan hastaların VKİ'si vitamin D eksikliği olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak saptanmış (151).

Bizim yaptığımız çalışmada da iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.475$ ).

Lategan R. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 25 (OH) D düzeyleri ile hipertansiyon arasında veya ortalama arteriyel kan basınçları düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış (152).

Peng M. ve arkadaşlarının 3788 kömür madeni işçilerinde yaptıkları çalışmada düşük D vitamini seviyeleri ile hipertansiyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (153).

Dorjgochoo T. ve arkadaşlarının 1460 vakada (1055 kadın ve 405 erkek, 40-74 yaş arası) kan basıncı ölçümleri ile birlikte plazma 25 (OH) D düzeylerinin kesitsel analizi yapılmış. Bu çalışmada dolaşımdaki 25 (OH) D düzeyleri, orta yaşlı ve yaşlı erkeklerde bireysel kan basıncı parametreleri ve hipertansiyon düzeyleri ile ters orantılı bulunurken, Kadınlarda kan basıncı parametreleri ve hipertansiyon için anlamlı bir ilişki bulunamamış (154).

Sakamoto R.ve arkadaşlarının 30-95 yaş arası 284 siyah ve 284 beyaz diyabetik olmayan birey üzerinde yaptıkları çalışmada arter kan basınçları araştırılmış. Serum 25 (OH) D düzeyleri beyazlarda sistolik kan basıncı ile ters orantılı iken bu ilişki siyahlarda görülmemiş. Serum 25 (OH) D düzeyleri ile diyastolik kan basınçları arasında herhangi bir ilişki görülmemiş (155).

Bizim çalışmamızda iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.707$  ve  $p=0.614$ ). Ancak bizim D vitamin eksikliği grubu ve kontrol grubundaki vakalar hipertansiyon öyküsü olmayan bireylerden seçildiği için istatistiksel farkın olmaması kabul edilebilir bir durumdur.

Javed A. ve arkadaşlarının 47 obez hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 3 aylık süreyle vakalarda rastgele 2000 IU/gün ve 400 IU/gün vitamin D replasmanları yapılmış, ancak 3 ay sonra her iki grupta bakılan lipid profilinde farklılık gözlenmemiştir (156).

Grave N. Arkadaşlarının yaptıkları çalışmada D vitamini ile ilgili genlerin RXRG ve GC'nin LDL-C düzeylerini etkilediğini göstermektedir (157).

Vogt S. ve arkadaşlarının nüfusa dayalı KORA-F4 çalışmasının 1726 katılımcısında gerçekleştirdikleri çalışmada, abdominal obeziteden bağımsız olarak yüksek 25 (OH) D seviyeleri, düşük aterojenik lipid konsantrasyonları ve daha yüksek yağ asidi çoklu doymamışlığı ile karakterize bir metabolik profil ile ilişkilendirilmiş (158).

Shamsian AA. ve arkadaşlarının 1110 hasta üzerinde retrospektif çalışmasında % 68 oranında vitamin D eksikliği saptanmış, vitamin D eksikliği erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmada sonuç olarak kadınlarda D vitamini ile kolesterol, trigliserid, HDL ve kalsiyum arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermiş ancak D vitamini ile LDL arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmış (159).

Bizim yaptığımız çalışmada da iki grup arasında total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.275$ ).

Ernst JB. ve arkadaşlarının koroner anjiyografi yapılacak 3299 hastada yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda hemoglobin değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir (160). Bir diğer çalışmada 200 hasta ile randomize kontrollü bir çalışma yapılmış. Bu çalışmada hipertansif hastalarda D vitamini suplementasyonu ve hemoglobin düzeyleri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada dolaşımdaki 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin hemoglobin (Hb) seviyeleri ve anemi riski ile ters orantılı olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak sekiz hafta günde 2800 IU'luk D vitamini takviyesinin hipertansif hastalarda Hb düzeylerini veya anemi durumunu değiştirmedeği gözlenmiştir (161).

Kim YL. ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalığı olan 410 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da 25 (OH) D3 eksikliğinin anemiyle anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (131).

Monlezun DJ. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 25(OH) D vitamini düzeylerinin anemi riski ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. 25(OH) D vitamini düzeyleri  $\geq 20$  ng / mL olan bireylerle karşılaştırıldığında, 25(OH) D vitamini düzeyleri  $< 20$  ng / mL olan bireylerin anemik olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır (162).

Bizim yaptığımız çalışmada da D vitamini eksikliği grubu ve kontrol grubunun tam kan sayımındaki değerleri karşılaştırıldı, iki grup arasında (Vitamin D eksikliği olan ve olmayan) tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel fark gözlenmedi.

Jayasena CN. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vitamin D eksikliği olan hastalarda idrar kalsiyum atılımı % 26 daha düşük ve serum paratiroid hormonu (PTH) % 27 daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu veriler vitamin D eksikliğinde PTH sekresyonunun kötüleştiğini, üriner kalsiyum atılımının bozulduğunu ve üriner kalsiyum kreatinin oranının ölçümünün PHP tanısının konmasında duyarlılığın azaldığı sonucunu elde etmişler (163).

Shah VN. ve arkadaşlarının primer hiperparatiroidizm ve eşlik eden D vitamini eksikliği olan hastalarda; 25(OH) D replasmanlarının D vitamini, kalsiyum ve PTH düzeyleri üzerine etkisini inceleyen meta-analiz çalışmasında; D vitamini

replasmanının serum PTH düzeyini azaltırken, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olmadığı gösterilmiştir (164).

Sofi NY ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20-49 yaşları arasındaki kadınlarda vitamin D eksikliğini %88 oranında saptamışlardır. Ayrıca bu kadınların kalsiyum değerlerinin de 8,5-10,5 mg/dl aralığında olduğunu tespit etmişler (165).

Çin'de Zhou P. ve arkadaşlarının perimenapozal kadınlarda 25 (OH) D vitamini ile kemik metabolik belirteçleri düzeyleri ve osteoporoz ile korelasyon çalışmasında, 245 kadında yaptıkları araştırmada, vakaların ortalama 25(OH) D vitamin düzeyi 14,39 ng/ml idi. Normal grupla karşılaştırılınca vitamin D eksikliği olan grubun PTH'sı anlamlı olarak artmış, Ca'nın belirgin şekilde azaldığını tespit etmişlerdir (166).

Serdar MA. ve arkadaşlarının paratiroid hormonu ve 25(OH) Vitamin D düzeyindeki değişimlerin yaş, cinsiyet ve mevsim ile analizi çalışmasında retrospektif olarak 9890 kadın ve 2723 erkek bireyin laboratuvar sonuçları analiz edilmiş. Çalışmada kadınlarda PTH düzeyleri anlamlı derecede yüksek saptanmış, PTH ile 25 (OH) Vitamin D arasında bulunan anlamlı ters korelasyon nedeniyle kalsiyum absorpsiyonu için yeterli vitamin D seviyesinin 75 nmol/L olması gerektiğini önermişlerdir. Bu çalışmada 25 (OH) Vitamin D düzeyi % 25 oranında ciddi eksiklik (<25 nmol/L) ve %75 oranında eksiklik (<75 nmol/L) olduğu saptanmıştır. Kalsiyum emiliminde eşik vitamin D düzeyleri için farklı çalışmalar mevcuttur (167).

Bizim yaptığımız çalışmada da parathormon değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken ( $p=0.001$ ), kalsiyum oranı D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p=0.032$ ).

David E. Leaf ve arkadaşlarının yaptığı böbrek taşı olan hastalarda D vitamin replasmanının idrar kalsiyumu üzerine etkisi isimli çalışmada D vitamin replasmanları ile idrarda kalsiyum atılımında değişiklik gözlenmemiş, sadece idrar kalsiyum miktarı değişen 11 vakada diyet alımına bağlı olduğu ve idrarda sodyum atılımında arttığı belirlenmiştir (168).

Kristina L. Penniston ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sağlıklı postmenapozal kadınlarda D vitamini replasmanı ile idrarda kalsiyum atılımının değişmediğini gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada 4 kadında idrarda kalsiyum atılımı artarken 3 kadında idrardan kalsiyum atılımı azalmış, ancak bu artan ve azalan değerler istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (169).

Laroche M. ve arkadaşlarının 317 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada 24 saatlik üriner kalsiyum atılımındaki değişiklikler incelenmiştir. Sonuç olarak VKİ yüksek olan vakalarda üriner kalsiyum atılımının düşük, menapoz dönemindeki bayanlarda yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca üriner kalsiyum atılımının diyetle alınan kalsiyum alımından ziyade vitamin D ve PTH düzeylerine bağlı olduğu saptanmıştır (170).

Aaron D. Bussey ve arkadaşlarının Primer hiperparatiroidizm'li hastalarda üriner kalsiyum atılımı ve vitamin D düzeyleri ile ilgili yaptığı çalışmada; D vitamini 15 ng/ml'nin altında olan hastalarda idrar kalsiyum atılımının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (171).

Brian H. Eisner ve arkadaşlarının nefrolitiazisli hastalarda serum D vitamini ve idrar kalsiyum atılımı ile ilişkisi çalışmasında 69 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %18,9 'unda vitamin D eksikliği, %34,9'unda vitamin D yetmezliği ve %46,1'inde ise normal vitamin D değerleri saptanmıştır. Yapılan çalışmanın sonucunda yaşa göre düzenlenmiş ve çok değişkenli doğrusal regresyonda, serum D vitamininin idrar kalsiyumu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (172).

Hong YH. ve arkadaşlarının 62 vakayla yaptıkları bir çalışmada üriner taş oluşumunda spot idrar ile 24 saatlik idrarda kalsiyum, magnezyum, potasyum, ürat verilerinin karşılaştırılmasında; spot idrarın 24 saatlik idrar atılımının yerini alamayacağı, bununla birlikte günlük sirkadiyen ve yemekle ilgili olduğu gösterilmiştir (173).

Topal C. ve arkadaşlarının 40 kişiyle (30 erkek ve 10 kadın) yaptıkları çalışmada idrar kalsiyum atılımının saat 08:00- 14:00 ve 24 saatlik atılımlarını arasında korelasyon saptanırken, gece idrar kalsiyum atılımlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (174).

Touitou Y. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3'er saatlik aralarla idrar kalsiyum atılımının gece ve gündüz farklılığını araştırmışlar. Bu çalışmada da gece idrarda kalsiyum atılımının anlamlı derecede fazla olduğu saptanmış (175).

Komparis K. ve arkadaşlarının enürezisli çocuklar üzerinde yaptıkları araştırmada gece-gündüz ve 24 saatlik idrar kalsiyum atımları arasında bireysel farklılık tespit etmişler (176).

Bizim yaptığımız çalışmada da; D vitamin eksikliği grubunda D vitamin düzeyleri  $9,91\pm 4,85$  mg/dL iken kontrol grubunda D vitamin düzeyi  $41,41\pm 15,20$  mg/dL idi. İdrarda kalsiyum atılımı D vitamin eksikliği grubunda  $9,63\pm 8,17$  iken kontrol grubunda  $10,81\pm 8,74$  idi ( $p=0.337$ ). İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı D vitamin eksikliği olan grupta  $0,08\pm 0,06$  iken, kontrol grubunda  $0,09\pm 0,07$  olarak bulundu ( $p=0.197$ ). Her ne kadar istatistiksel olarak fark saptanmasa da D vitamin eksikliği olan grupta idrar kalsiyum atılımının daha düşük olduğu gözlemlendi.

#### Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı:

1. Kontrol grubundaki gönüllü birey sayısının az olması
2. 24 saatlik idrar yerine spot idrarda kalsiyum atılımının değerlendirilmesi
3. D vitamin eksikliği olan vakalarda D vitamini replasmanı sonrasında idrar kalsiyum atılımına bakılmaması



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 6.1 SONUÇLAR

D vitamin eksikliği grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Parathormon değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek iken, kalsiyum değerleri D vitamin eksikliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu.

İki grup arasında fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, kreatinin, albümin, TSH, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol gibi biyokimyasal parametreler açısından istatistiksel fark saptanmadı.

D vitamin eksikliği grubu ve kontrol grupları arasında tam kan sayımı parametreleri açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Spot idrarda kalsiyum değerleri D vitamin eksikliği grubunda ortalama  $9,63 \pm 8,17$  mg/dL (min. 0,43 ve max. 56,38) iken kontrol grubunda  $10,81 \pm 8,74$  mg/dL (min. 0,81 ve max. 41,00) idi ( $p=0,337$ ). Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı D vitamin eksikliği grubunda ortalama  $0,08 \pm 0,06$  ve kontrol grubunda  $0,09 \pm 0,07$  idi ( $p=0,197$ ). D vitamin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında spot idrarda kalsiyum düzeyleri ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum değerleri ( $r: 0,058$  ve  $p:0,298$ ) ve vitamin D düzeyleri ile spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları ( $r:0,060$  ve  $p:0,288$ ) arasında korelasyon saptanmadı.

### 6.2. ÖNERİLER

Çalışmamızda vitamin D eksikliği saptanan hastalarda idrar kalsiyum atılımı biraz azalmakla birlikte bu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında idrarda

kalsiyum atılımı açısından fark saptanmadı. Aynı zamanda vitamin D düzeyleri ile idrarda kalsiyum atılımı arasında da korelasyon saptanmadı. Bulgularımız spot idrarda ölçülen kalsiyum değerlerinin, vitamin D eksikliğini saptamada yararlı bir belirteç olabileceğiyle ilgili yeterli kanıt sunmayıp; bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha geniş çalışma grupları ile D vitamin eksikliği ile idrar kalsiyum atılımı arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi gerekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress. N Eng J Med* 2007;357(3):266-281.
3. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 25(3):1997-2008.
4. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett S. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
5. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* 1998;8:13-19.
6. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990;11(4):345-386.
7. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.
8. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:90-95.
9. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity* 2011;19(7):1335-1341.
10. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:817-823.
11. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-392.

12. Andira N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-29.
13. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ rev* 2004;25(4):5-25.
14. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality- a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12:976-989.
15. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiology American College of Cardiology Foundation* 2008;52(24):1949-1956.
16. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B et al. Independent Association of Low Serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all- cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-1349.
17. Norman PE and Powell JT. Vitamin D shedding light on the development of disease in peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(1):39-46.
18. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1678-1688.
19. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):362-371.
20. Zittermann A, Schleithoff SS and Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005;94(4):483-492.
21. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ and Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-238.

22. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:56-64.
23. Haney EM, Stadler D and Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif Tissue Int* 2005;76(1):11-16.
24. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88(2):296-307.
25. Friedman TC and Norris KC. The role of vitamin D in mild to moderate chronic kidney disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(5):189-194.
26. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel raşitizm sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:389-396
27. Invest in your bones. Bone Appetit – The role of food and nutrition in building strong bones. International Osteoporosis Foundation. (<http://www.iofbonehealth.org/publications/bone-appetit.html>)
28. Harvey R, Ferrier D, eds. (Türkçe çeviri editörü Engin Ulukaya). *Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews* 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2007:384-387.
29. Kruse K. Endocrine Control of calcium and bone metabolism. In Brook CGD (ed), "Clinical Pediatric Endocrinology" 3th ed, Oxford: Backwell Science Ltd 1995;712-743.
30. Houston DK, Tooze JA, Neiberg RH, Hausman DB, Johnson MA, Cauley JA et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1165-1174.
31. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008;6(1):23–31.
32. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
33. Kasper, Braunwald et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edition. New York: McGraw-Hill, Volume I: 2246-2249

34. Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). *Pediatrici*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1993:427-432.
35. Kulaylat NA. Hypocalcemic focal convulsions. *International pediatrics* 2004;19(1):36-38.
36. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002;58:39-51.
37. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A and Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48(7):1247-1257.
38. P Lips. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
39. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *76 Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842–856.
40. Vitamin D In Institute of Medicine, F.a.N.B. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington DC: National Academy Press 1997.
41. Goldsmith LA (ed). Holick MF. Photobiology, physiology, and clinical applications for vitamin D. In: *Biochemistry and physiology of the skin*. 2nd ed. New York: Oxford University Press 1991;928-956.
42. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683–1686.
43. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213-217.
44. Aydın M. Vitamin D and obesity. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):88-90.
45. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-1086.
46. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish Experience. *Türkiye klinikleri. J Pediatr Sci* 2012;8(2):4-8
47. Dugdale DC. ALP-bloodtest: Medline Plus Medical Encyclopedia. Medline Plus. Retrieved 2014;02:26.

48. Onat T, Emerk K. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. İnsan Biyokimyası, Ankara: Palme Yayıncılık 2002;467-472.
49. Brook CGD, Hindmarsch PC, eds. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford: Blackwell Science Press 2001;377-389.
50. Fraser DR. Vitamin D. Lancet 1995;345:104-107.
51. Kasper, Braunwald et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition. New York: McGraw-Hill 2008;17
52. Spence JT, Serwint JR. Secondary Prevention of Vitamin D-Deficiency Rickets. American Academy of Pediatrics 2004;113:70-72.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):1911-1930.
54. Karagüzel G. Vitamin D and bone. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):24-28
55. Tanju ASI. Tablolarla Biyokimya. Cilt:2. Ankara 1999 (<http://veterinary.ankara.edu.tr/fidanci>)
56. Hasanoğlu A. Vitamin D: Osteoporosis. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):52-57
57. Mete E, Akelma Z. Vitamin D: Respiratuar diseases and Asthma. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):128-133.
58. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) as modulators in the immune system. J Steroid Biochem Mol. Biol 2004;90:449-452.
59. Overbergh L, Decallonne B, Valckx D, Verstuyf A, Depovere J, Laureys J et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha hydroxylase in murine macrophages. Clin. Exp. Immunol 2000;120:139-146.
60. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC et al. Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. J. Steroid Biochem Mol. Biol 2004;90:437-441.

61. Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J Pedatr Sci* 2012;8(2):66-68.
62. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney Inter Suppl* 2011;1:111-115.
63. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol. Biol* 2006;92:39-48.
64. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ ve Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-238.
65. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-511.
66. Caron JM, Morissett AS, Tremblay A et al. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity* 2011;19(7):1335-1341.
67. Newton AL, Hanks LJ, Ashraf AP, Williams E, Davis M, Casazza K. Macronutrient intake influences the effect of 25-hydroxy-vitamin d status on metabolic syndrome outcomes in african american girls. *Cholesterol* 2012;581432.
68. Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C and Bouillon R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. *Transplant Proc* 1997;29(4):2156-2157.
69. Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, In: Kasper, Braunwald et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition. New York: McGraw-Hill 2001;2198–2201.
70. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1990;38:1239-1245.
71. Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J Natl Med Assoc* 2006;98(3):357-364.



72. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):381-400.
73. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR and Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1586-1591.
74. Speer G. The role of vitamin D in the prevention and the additional therapy of cancers. *Hungarian Oncology* 2010;54:303-314.
75. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33(3):456-492.
76. 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.
77. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:79-82.
78. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:508-512.
79. Shea MK, Houston DK, Tooze JA, Davis CC, Johnson MA, Hausman DB et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1165-1174.
80. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesciler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10(1):782.
81. Cameron CG, Clare RW, Sue C and Robert S. Vitamin D deficiency in elderly childhood: prevalent in the sunny South Pacific. *Public Health Nutr* 2009;2(99):1-9.
82. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.

83. Inabnet W, Lee AJ, eds. Parathyroid disease. Lennard T.J. Endocrine Surgery Third Edition. Nederland: 2006;17.
84. Binkley N, Ramamurthy R and Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):287-301.
85. Adams JS and Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2):471-478.
86. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2015:20
87. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician* 2007;53(5):841-854.
88. Janssen HC, Samson MM and Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):611-615.
89. Adams JS, Chen H, Chun R, Ren S, Wu S, Gacad M et al. Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. *J Bone Miner Res* 2007;22:20-24.
90. Atli T, Gullu S, Uysal AR and Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40(1):53-60.
91. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:339-414.
92. Chiang K. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15(27):3349–3354.
93. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Biyokimya Temel İlkeler Tietz 5. baskı, İstanbul: Palme Yayınevi 2005;809-812.
94. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD et al. Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):757-767.
95. Kliegman RM, Behrman RE, eds. Nelson Essentials of Pediatrics 3rd edition, Philadelphia: Elsevier 2001;79-81.

96. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2002;11:211-220.
97. Karakoç D, Hamaloğlu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları Ed: Sayek İ.Temel Cerrahi. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004;82-83.
98. Artıncı G. Metabolik sendromu olan ve olmayan kadınlarda diyetle kalsiyum alımının vücut kompozisyonu ve kan değerleri üzerine etkisinin incelenmesi (Yüksek lisans tezi). Ankara, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
99. Onat T, Emerk K, Sözmen Y. İnsan Biyokimyası. 2'nci baskı, Ankara: Palme Yayıncılık 2006;201-210
100. Baysal A. Beslenme. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 12'nci baskı, Ankara: Hatipoğlu Yayınevi 2009;75-79
101. Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002;18(1):47-50.
102. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002;22(3):229-237.
103. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999;45:1347-1352.
104. Leclerc M, Brunette MG, Couchourel D. Aldosteron enhances renal calcium reabsorption by two types of channels. *Kidney Int* 2004;66:242-250.
105. Popovtzer MM, Knochel JP, Kumar R. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. In: Schrier RW (ed) *Renal and Electrolyt Disorders*, 5th edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997;241-319.
106. Sargent JD. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123(3):393-397.
107. Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(9):494-503

108. Çavusoglu H. Endokrinoloji ve Üreme. Paratiroid Hormonu. Guyton A. Textbook Medikal Physiology- Tıbbi Fizyoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi 1989:1364-1368.
109. Brossard JH, Yamamoto LN and Amour PD. PTH Metabolites in Renal Failure: Bioactivity and Clinical Implications. Seminars and Dialys 2002;15:196-201.
110. Federica Pallotti ES, Leonardo Ferrari. Diagnostic and Therapeutic aspects of Iatrogenic Hypoparathyroidism. Tumori 2003;(89):547-549.
111. Mihai RF, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth 2000;85(1):29-43.
112. Osman A, K.A, Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2004:1631-1648.
113. Qin L, Li X, Ko JK, Partridge NC. Parathyroid hormone uses multiple mechanisms to arrest the cell cycle progression of osteoblastic cells from G1 to S phase. J Biol Chem 2005;280(4):3104-3111.
114. Qin L, Tamasi J, Raggatt L, Li X, Feyen JH, Lee DC et al. Amphiregulin is a novel growth factor involved in normal bone development and in the cellular response to parathyroid hormone stimulation. J Biol Chem 2005;280(5):3974-3981.
115. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. J Bone Miner Res 2004;19(2):235-244.
116. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium: an update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000;294:1-26.
117. Rude RK. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. Causes and effects. Postgrad Med 1992;5:217-219.
118. De Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev 1994;74:305.
119. Quamme GA. Renal magnesium handling: New insights in understanding old problems. Kidney Int 1997;52:1180.

120. Ralewska B, Zawadzki J, Jankowska I Popinska K, Socha J. Disorders of magnesium homeostasis in the course of liver disease in children. *Magnes Res* 1996;9(2):125-128.
121. Brink EJ, Beynen AC. Nutrition and magnesium absorption: a review. *Prog Food Nutr Sci* 1992;16(2):125-162.
122. Dietary Reference Intake (DRIs): Recommended Intakes for Individuals Elements, <http://fnic.nal.usda.gov>.
123. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses* 2001;56:163-170.
124. Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders 2004:191-252.
125. Aydil S. Osteoporozda Egzersiz Programlarının Solunum Fonksiyonlarına Ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul 70.yıl Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2005.
126. Kumandaş S, Kurtoğlu S. Çocukluk döneminde ALP enziminin değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1992;9:68-71.
127. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of the liver (Laboratory tests). In: ER: Schiff, MF. Sorrell, WC. Maddrey, eds. *Diseases of the Liver*. Volume 1, Eight ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999:205-244.
128. Seibel MJ, Robins SP, Blezikian JP. Markers of bone metabolism. In: Becker KL, editor. *Principle and practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Company 1995:498-508.
129. Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol* 2005;7(12):741-758.
130. Çıtak A. Klinikte İnsan Albümini ve Taze Donmuş Plazma Kullanımı. *Güncel Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği Yayını Bahar* 2007:4.
131. Kim YL, Kim H, Kwon YE, Ryu DR, Lee MJ, Park KS et al. Association between Vitamin D Deficiency and Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *Yonsei Med J* 2016;(5):1159-1164

132. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003;237(3):319-334.
133. Aguirre Puig P, Orallo Morán MA, Pereira Matalobos D, Prieto Requeijo P. Current role of albumin in critical care. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2014;61(9):497-504.
134. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.
135. Chertow GM, Plone M, Dillon MA. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol* 2000;54(4):295-300.
136. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1133-1140.
137. Van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011;22(4):1009-1921.
138. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2013;172(12):1607-1617.
139. Sayed-Hassan R, Abazid N, Alourfi Z. Relationship between 25-hydroxyvitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people. *Arch Osteoporos* 2014;9:176.
140. Hu Y, Chen J, Wang R, Li M, Yun C, Li W et al. Vitamin D Nutritional Status and its Related Factors for Chinese Children and Adolescents in 2010-2012. *Nutrients* 2017;15;9(9):1024
141. Kim SH, Oh MK, Namgung R, Park MJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public Health Nutr* 2014;17(1):122-130.
142. Callegari ET, Garland SM, Gorelik A, Reavley NJ, Wark JD. *Br J Nutr* 2017;118(4):263-272.

143. Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health* 2015;15:641.
144. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-2072.
145. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol* 2005;62(3):265-281.
146. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005;21(4):579-586.
147. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-572.
148. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007;40(3):716-722.
149. Aypak C , Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioglu S. Erişkin Obez Hastalarda D vitamini Düzeyinin Vücut Kitle İndeksi ile İlişkisi. *Medical Bulletin of Haseki / Haseki Tıp Bulteni*. 2013;51(3):95-98.
150. Taşkırın B, Cansu GB. Güneydoğu bölgesinde erişkinlerde D vitamini eksikliği. *Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine* 2016;38.
151. Fish E, Beverstein G, Olson D, Reinhardt S, Garren M, Gould J. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res* 2010;164(2):198-202.
152. Lategan R, Van den Berg VL, Ilich JZ, Walsh CM. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung. *South Africa Afr J Prim Health Care Fam Med* 2016;8(1):1-5.
153. Peng M, Chen S, Jiang X, Zhang W, Wang Y, Wu S. Cardiovascular Survey Group OB. Dissociation between Low Vitamin D Level and Hypertension in Coal Mine Workers: Evidence from the Kailuan Study *Intern Med* 2016;55(10):1255-1260.

154. Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies *Nutr* 2012;108(3):449-458.
155. Sakamoto R, Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Tonstad S. Relationship of vitamin D levels to blood pressure in a biethnic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(8):776-784.
156. Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F et al. Cholecalciferol supplementation does not influence  $\beta$ -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr* 2015;145(2):284-290.
157. Grave N, Tovo-Rodrigues L, da Silveira J, Rovaris DL, Dal Bosco SM, Contini V et al. Vitamin D pathway gene-gene interaction affects low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Nutr Biochem* 2016;38:12-17.
158. Vogt S, Wahl S, Kettunen J, Breitner S, Kastenmüller G, Gieger C. et al. Characterization of the metabolic profile associated with serum 25-hydroxyvitamin D: a cross-sectional analysis in population-based data. *Int J Epidemiol* 2016;45(5):1469-1481.
159. Shamsian AA, Rezaee SA, Rajabiian M, Moghaddam HT, Saeidi M, Bahreini A. Study of the Vitamin D Levels in Patients Referred to Clinical Laboratories in Mashhad in 2015 and their Relationship with the Patients' Lipid Profiles. *Electron Physician* 2016;8(4):2269-2273.
160. Ernst JB, Zittermann A, Pilz S, Kleber ME, Scharnagl H, Brandenburg VM et al. Independent associations of vitamin D metabolites with anemia in patients referred to coronary angiography: the LURIC study. *Eur J Nutr* 2017;56(3):1017-1024.
161. Ernst JB, Tomaschitz A, Grübler MR, Gaksch M, Kienreich K, Verheyen N et al. Vitamin D Supplementation and Hemoglobin Levels in Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol* 2016;7 pages.
162. Monlezun DJ, Camargo CA Jr, Mullen JT, Quraishi SA. Vitamin D Status and the Risk of Anemia in Community-Dwelling Adults: Results from the



- National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(50):1799.
163. Jayasena CN, Mahmud M, Palazzo F, Donaldson M, Meeran K, Dhillo WS. Utility of the urine calcium-to-creatinine ratio to diagnose primary hyperparathyroidism in asymptomatic hypercalcaemic patients with vitamin D deficiency. *Ann Clin Biochem* 2011;48(2):126-129
  164. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):797-803.
  165. Sofi NY, Jain M, Kapil U, Seenu V, Ramakrishnan L, Yadav CP et al. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21(5):731-733.
  166. Zhou P, Hu J, Xi P, Zhang N, Yang B, Zheng J et al. Survey on the levels of 25-hydroxy vitamin D and bone metabolic markers and evaluation of their correlations with osteoporosis in perimenopausal woman in Xi'an region. *PLoS One* 2017;12(7):14 pages.
  167. Serdar MA, Batu Can B, Kilercik M, Durer ZA, Aksungar FB, Serteser M et al. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining Study. *J Med Biochem* 2017;36(1):73-83.
  168. Leaf DE, Korets R, Taylor EN, Tang J, Asplin JR, Goldfarb DS et al. Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(5):829-834.
  169. Penniston KL, Jones AN, Nakada SY, Hansen KE. Vitamin D repletion does not alter urinary calcium excretion in healthy postmenopausal women. *BJU Int* 2009;104(10):1512-1516.
  170. Laroche M, Nigon D, Gennero I, Lassoued S, Pouilles JM, Trémolières F et al. 24 hours calciuria: normal values, regulations: about a cohort of 317 control subjects. *Ann Biol Clin* 2016;74(4):465-471.
  171. Bussey AD, Bruder JM. Urinary calcium excretion in primary hyperparathyroidism: relationship to 25-hydroxyvitamin dstatus. *Endocr Pract* 2005;11(1):37-42.

172. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S, Haleblian G, Pareek G. Relationship between serum vitaminD and 24hour urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology* 2012;80(5):1007-1010.
173. Hong YH, Dublin N, Razack AH, Mohd MA, Husain R. Twenty-four hour and spot urine metabolic evaluations: correlations versus agreements *Urology* 2010;75(6):1294-1298
174. Topal C, Algun E, Sayarlioglu H, Erkoc R, Soyoral Y, Dogan E et all. Diurnal rhythm of urinary calcium excretion in adult. *Ren Fail* 2008;30(5):499-501
175. Touitou Y, Auzéby A, Camus F, Djeridane Y. Twenty-four-hour profiles of urinary excretion of calcium, magnesium, phosphorus, urea, and creatinine in healthy prepubertal boys. *Clin Biochem* 2010;43(1-2):102-105
176. Kamperis K , Hagstroem S, Rittig S, Djurhuus JC. Urinary calcium excretion in healthy children and children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis *J Urol* 2006;176(2):770-773