

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ



ÜLSERATİF KOLİT HASTALIK AKTİVASYON DÜZEYİ İLE D
VİTAMİNİ DÜZEYİ ARASINDAKİ KORELASYON

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Nur KAYA

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Ömer TOPRAK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

BALIKESİR 2018

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında emeği olan, başladığım günden itibaren eğitimim için her türlü desteği veren kıymetli hocam Doç. Dr. Ömer TOPRAK'a, asistanlık eğitimime ve bu tezin hazırlanmasına destekleri olan değerli hocam Prof. Dr. Teoman DOĞRU'ya, tezin hazırlanmasında değerli emekleri olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Ayla YILDIZ'a, birlikte eğitim gördüğüm asistan arkadaşlarıma, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan bütün sağlık personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her türlü zorlukta benden desteklerini esirgemeyen eğitim hayatımın başından beri her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Tez sahibi: Arş. Gör. Dr. Mehmet Nur KAYA

Tez danışmanı: Doç. Dr. Ömer TOPRAK

Tez başlığı: Ülseratif Kolit hastalık aktivasyon düzeyi ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki

Ülseratif kolit kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu şeklinde kendini gösteren bir hastalıdır. Vakaların hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir. Hastalığın seyri ve yaygınlığı bireysel farklılık gösterdiği için bireysel tedavi yaklaşımları gereklidir. D vitamini yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüsü olan bir steroldür. En önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir. D vitamini eksikliği osteoporoz, düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Aynı zamanda son yıllarda, D vitamini eksikliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalık ile ilişki içinde olduğu bulunmuştur. Biz de çalışmamızda ülseratif kolit ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, D vitamini

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| TEŞEKKÜR..... | 1 |
| ÖZET | 2 |
| İÇİNDEKİLER..... | 3 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | 5 |
| GENEL BİLGİLER | |
| 1. ÜK Tanımı..... | 6 |
| 2. ÜK Sınıflandırması..... | 6 |
| 3. ÜK Epidemiyolojisi | 7 |
| 4. ÜK Fizyopatolojisi | 7 |
| 5. ÜK Klinik ve Laboratuvar Bulguları | 9 |
| 6. ÜK Komplikasyonları | 10 |
| 7. ÜK Tedavisi..... | 11 |
| 8. D Vitamini Sentezi..... | 13 |
| 9. D Vitamini Klinik Önemi..... | 17 |
| AMAÇ | 21 |

| | |
|----------------------------------|-----------|
| GEREÇ VE YÖNTEM..... | 22 |
| İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... | 23 |
| BULGULAR | 24 |
| TARTIŞMA | 29 |
| SONUÇ..... | 32 |
| 10. KAYNAKLAR..... | 33 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

ÜK: Ülseratif kolit

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı

CH: Crohn hastalığı

VD: Vitamin d

7DHKK: 7-dehidrokolekalsiferol

TLR: Toll like reseptör

SLE: Sistemik lupus eritematozus

PSK: Primer sklerozan kolanjit

GENEL BİLGİLER

1. Ülseratif Tanımı

Ülseratif kolit (ÜK) kolonun kronik, tekrarlayan, kontrolsüz inflamasyonu şeklinde kendini gösteren bir hastalıdır. Vakaların hemen hemen tamamında rektum tutulmuş olup, inflamasyon buradan proksimale doğru yayılım gösterir. Terminal ileum tipik olarak tutulmaz. Fakat tüm kolonun tutulduğu vakalarda endoskopik olarak 'backwash ileitis' bulguları olabilir. Hastalığın seyri ve yaygınlığı bireysel farklılık gösterdiği için, bireysel tedavi yaklaşımları gereklidir (1,2).

2. Ülseratif Kolit Sınıflandırması

ÜK tanısı konulduktan sonra, endoskopik olarak anatomik tutulum yerine göre hastalığın yaygınlığı saptanmalıdır. Önemli olan soru anatomik olarak nereye kadar inflame doku olduğudur. Özellikle hastalığın topikal tedavinin ulaşabildiği inen kolon ve daha altındaki seviyede olması veya topikal tedavinin ulaşmadığı inen kolonun proksimalinde olması tedavi planlanmasından önce cevaplandırılması gereken anahtar sorulardır. ÜK endoskopik olarak üç tip tutulum paterni (proktitis, sol kolon tipi, pankolitis) gösterir (1,3). Klinik bulgularına göre ise üç tip aktivite göstermektedir. Bu aktivasyon genellikle Truelove-Witts skorlamasına (Tablo-1) göre belirlenmektedir (4). Hafif seviyede günde 4 defadan daha az kanamasız gaita çıkışı olması, sedimentasyon, hemoglobin düzeyi ve nabzın normal olması, ateş yüksekliğinin olmaması şeklindedir. Orta seviyede günde 4 ile 6 arası kanamalı gaita çıkışı, sedimentasyon, nabız ve ateşin hafif yükseliği ve hemoglobinin hafif düşüşü olur. Ciddi seviyede ise gaita çıkışı kanamalı ve 6 defadan fazladır. 37,8 C den yüksek ateş, nabız 90/dakikadan fazla, hemoglobinin 10.5 g/dl' den az, sedimentasyon ise 30mm/h den yüksek olur. Ayrıca ÜK dört farklı hastalık seyri (ilk ataktan sonra asemptomatik seyreden, zamanla giderek aktivitesi şiddetlenen, kronik sürekli semptomlu ve kronik tekrarlayan semptomları olan) gösterebilir (5,6). Bundan dolayı ÜK için toplam 48 farklı klinik durum gözden geçirildikten sonra tedavi önerisinde bulunulabilir (7-9). Bunlara ilaveten ekstraintestinal bulgular, hastanın yaşı,

beraberinde olan diğerk hastalıklar, daha önce geçirilmiş ameliyatlar, ilaçlara karşı intolerans, yaşam tarzı ve kişisel tedavi tercihleri gibi ilave önemli faktörler de göz önünde bulundurulduğunda birçok muhtemel tedavi rejimleri ortaya çıkabilir (10).

Tablo-1: Truelove-Witts ÜK klinik aktivasyon skoru

| Kriterler | Hafif | Orta | Şiddetli |
|------------------------|--------|-------------------------|----------|
| Kanlı dışkılama sayısı | <4 | Hafif ve şiddetli arası | >6 |
| Nabız/dk | Normal | Hafif ve şiddetli arası | >90 |
| Vücut sıcaklığı °C | Normal | Hafif ve şiddetli arası | >37.8 |
| Hemoglobin gr/dl | Normal | Hafif ve şiddetli arası | <10.5 |
| Sedimentasyon mm/sa | Normal | Hafif ve şiddetli arası | >30 |

3. Ülseratif Kolit Epidemiyolojisi

ÜK insidansı 8-16/100.000, prevalansı ise 150-250/100.000 civarındadır. Hastalık kalın barsağın tutulum gösteren anatomik bölgesine göre proktit, distal kolit, sol kolon koliti, ilerlemiş kolit (ekstented kolit) ve pankolit olarak sınıflandırılır. Vakaların %30-50 oranında hastalık proktit veya distal kolit şeklinde başlar. Nadiren terminal ileumda da inflamasyon gelişebilir (backwash ileit) ve Crohn hastalığından ayırırmda güçlük yaratabilir (11).

4. Ülseratif Kolit Fizyopatolojisi

ÜK, kolon mukozasının ve submukozasının yüzeyel kesimlerinin ödematöz, ülsero-inflamatuvar bir hastalığıdır. İBH'da çeşitli immün sistem mekanizmaları değişiklik gösterir. Hücre yoluyla immün cevap, iltihabi barsak hastalığında görülebilir ve iltihabi barsak hastalığı patogeneğinde rol oynayabilir. İBH'de çeşitli immün sistem mekanizmaları değişiklik göstermekle beraber, hücre aracılı immün cevaplar da rol oynayabilir, fakat lenfosit popülasyonundaki değişiklik, genellikle medikal tedaviden veya malnütrisyonndan ileri gelebilir. İntestinal iltihabi hücrelerden fazla antikor

sekresyonu vardır. Özellikle IgM ve IgG sınıfları artmıştır. Halbuki normal reaksiyonda IgA aktivasyonu vardır. ÜK'de IgG ve IgG 3 sekresyonu artar ki bunlar daha ziyade proteinlere, T hücrelerine bağlanmış antijenlere karşı oluşur. Halbuki Crohn hastalığında IgG 2'de artma vardır. Bunlar karbonhidratlar ve bakteriyel antijenlere cevap sonucudur (12). Ayrıca proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8) de artma vardır ki lamina propriadaki makrofajlardan salgılanır. Sitokinler özellikle IL-1, TNF ve interferon gamma epitelyal, endotelyal, mezenkimal ve immün hücreleri stimüle eder. Bunlar ayrıca yara iyileşmesinde ve fibrozis oluşumunda rol oynar. İltihabi barsak hastalığında, kandan nötrofillerin migrasyonunu, mukozaya veya submukozaya gelmesini sağlar (12). Bu durum iltihabi sitokinlere (IL-8, TNF, PAF ve lökotrien (LTB-4) bağlıdır. Bu hipotezi destekleyen LTB-4'ün İBH'de mukozada sağlıklı insanlara göre daha yüksek konsantrasyonda gösterilmesidir. Nötrofillerin aktivasyonu proteazın aktivasyonunu sonuçlandırır ve superoksit ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olur ve bu da epitelin harabiyetinde rol oynar (12). Lezyonlar tipik olarak %95 olguda rektumdan başlar, yayılımı distalden proksimale doğrudur ve tutulum devamlılık gösterdiğinden lezyonun başladığı ve bittiği yer arasında sağlam bölgeler yoktur. Mukozal ülserler fulminan hastalık dışında, ender olarak submukozayı geçer. ÜK'de hedef organ kolondur ve %80 olguda sadece rektum veya rektosigmoid tutulum görülür. Sadece rektum tutulursa ülseratif proktit veya hemorajik proktit diye de isimlendirilir. Sadece rektum ve sigmoid kolon tutulursa distal tutulumlu ÜK denir (13). Splenik fleksuraya kadar olan bölge tutulursa sol kolon tutulumlu, çekuma kadar olan tüm kolon tutulursa pankolit, transvers kolon da tutulursa (rektum+sigmoid+inen+transvers) yaygın tutulumlu ülseratif kolit denir. Vakaların %40-50'sinde distal, %40'ında sol kolon tutulumu ve %20'inde pankolit görülür. Pankolitli hastaların çok az bir kısmında "backwash ileitis" gelişir. Mukozada vasküler konjesyon, ödem, yüzey mukoza hücreleri, kript epiteli ve lamina propriada, mononükleer hücre baskınlığında inflamasyon hücrelerinin infiltrasyonu vardır. Epitel hasarı, yüzey epitel hücrelerinin kaybı ülserasyonlara neden olur. Kriptlerde epitel ve goblet hücre kaybı, kript distorsiyonu ve dallanması (rejenerasyon) ve kript abseleri görülür. Kolonun inflamasyonla gidebilen infeksiyöz (bakteriyel, viral ve parazitik) ve noninfeksiyöz (Crohn koliti, divertikülit, iskemik kolit, radyasyon koliti, eozinofilik kolit, behçet hastalığı vb.) hastalıkları ile ayırıcı tanı yapılması gerekebilir. Bazı vakalarda Crohn koliti bulguları saptanabilir ve ayırım güç olabilir (indetermine kolit). Yıllarca ÜK olarak takip edildikten sonra tipik Crohn hastalığı bulguları gelişen

vakalar seyrek olmayarak görülebilmektedir (14,15). Crohn hastalığından farklı olarak granülom yoktur. İyileşmiş hastalarda submukozal fibrozis sekel olarak izlenebilir (16-18).

5. Ülseratif Kolit Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Genellikle ilk bulgu kanamalı veya kanamasız diyaredir; ancak hastalar karın ağrısı, bulantı, halsizlik gibi diğer şikayetlerle de polikliniğe başvurabilir. Bağırsak hareketleri sık olmakla birlikte ÜK'de dışkı volümü düşüktür. Bu da rektal iltihaplanma sonucudur. Batının tüm kadranslarında olabilmekle birlikte özellikle alt kadranda oluşan karın ağrısı, bunun dışında ateş yükseliği ve kilo kaybı da kolonun tüm segmentlerinin tutulmasının yanı sıra lokal tutulumlarda da görülür (19). Lokalize tutulmada en önemli semptom kanlı diyaredir. Kanlı diyare ve tenezme aciliyet ve ateş eşlik edebilir. Genç diyare olabilir ancak özellikle yaşlı hastalarda rektal spazm dolayısı ile kabızlık da görülebilir. Hastalığın hafif formlarında diyare ve rektal kanama ön plandadır, diğer laboratuvar ve fizik muayene bulguları olağan gelmektedir. Ülseratif proktitli hastalar hafif formdadır. Orta şiddetteki hastalar, hastaların %27'sini teşkil eder. Bu hastalarda günde 4-6 defa kanlı diyare görülür. Karın ağrısı, karında hassasiyet, hafif ateş, halsizlik vardır. Şiddetli ÜK, hastaların %19'unu teşkil eder (20). Altıdan fazla kanlı diyare, şiddetli halsizlik, kilo kaybı, ateş, taşikardi postural hipotansiyon önemli karın hassasiyeti, hipoaktif barsak hareketleri, anemi ve bazen hipoalbuminemi vardır. Şiddetli hastalıkta abdominal distansiyon ve toksik megakolon da akla getirilmelidir. Birçok olguda ÜK sessiz başlar ve birkaç hafta içinde tedricen şiddetlenir, fakat bazı hastalarda hastalık, başlangıçta fulminan olarak başlar. Hastalığın başlangıcında çekumun tutulması %20 olguda mevcuttur, %75'inde ise sigmoidin proksimalinde tutulma görülmez. Hafif klinik tablo ile gelenlerin %90'ında ilk ataktan sonra hastalar remisyona girer. Şiddetli tablo ile gelenlerde, sıklıkla kolektomiye gerek duyulur. Birçok hastada, hastalık kronik intermittent olarak devam eder ki uzun bir sessiz dönemden sonra genellikle birkaç hafta veya birkaç ay süren ataklarla devam eder. Bazılarında ise hastalık kronik aktif kolit olarak seyreder (21).

6. Ülseratif Kolit Komplikasyonları

ÜK hastalarında kolon kanseri sıklığı ilk 20 yıl içinde %5 ile %10 arasında değişmekle birlikte, hastalığın 30. ve 35. yıllarında ise %12 ile %30 civarında artış göstermektedir. Sol kolon tipi ÜK'li hastalarda kolon kanseri görülme oranı proktit ve proktosigmoid tipine göre daha yüksek seyretmektedir. En son yapılan çalışmalar kolon kanseri sıklığında genel toplum taramalarına göre hafif yüksek ve benzer sonuçlar alınmıştır (22-27). Bununla birlikte ÜK'de kolon kanseri gelişme riskinde multipl faktörler rol oynamaktadır (29). Primer sklerozan kolanjit (PSK), ÜK hastalarında nadir görülen komplikasyonlardandır. Özellikle 15 yaş grubunda PSK daha sık görülmektedir ve kolon kanseri olan vakalarda görülme sıklığı 2-3 kat artmaktadır (26,27). Toksik megakolon ÜK'nin diğer önemli komplikasyonlarından biridir ve müdahale edilmezse mortal seyrederek. Toksik megakolon; radyografik olarak total ya da segmental tıkaçıcı olmayan 6 cm'den daha fazla kolonik dilatasyona ek olarak sistemik toksisite bulgularının olduğu hayatı tehdit eden İBH'nin acil bir komplikasyonudur. İlk olarak 1950 yılında Marshak tarafından toksik megakolon bir ÜK komplikasyonu olarak tanımlanmıştır (30). Bu tablo kolonda segmenter ya da total dilatasyon, ateş, lökositöz ve akut karın bulgularıyla seyrederek. Hastaların %30'unda hastalığın ilk bulgusu olabilmekle birlikte hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir (31). ÜK'li hastalarda insidansı %10 civarındadır. ÜK ile karşılaştırıldığında Crohn hastalığında toksik megakolonun daha nadir geliştiği söylenebilir de vakaların %50'sinin Crohn hastalığına bağlı geliştiği gösterilmiştir. Komplike olmuş Crohn hastalığında toksik megakolon insidansı %6 civarındadır. Ciddi kolitli vakaların daha erken tanı alması ve yoğun bir tedavi verilmesi nedeniyle son yirmi yılda İBH'ye bağlı toksik megakolon gelişme oranlarında düşme izlenmiştir (32).

7. Ülseratif Kolit Tedavisi

Yeni başlayan ÜK veya tekrarlayan alevlenme atakları genellikle karın ağrısı, kanlı ve/veya mukuslu ishal şeklinde kendini gösterir. Şiddetli vakalarda kilo kaybı, taşikardi, ateş, anemi ve karında distansiyon semptomları görülür. Medikal tedaviye başlamadan önce kolitis/enteritisin enfeksiyöz (*Clostridium difficile*, cytomegalovirus), toksik (antibiyotik, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar), mesenterik iskemi ve malignite gibi diğer sebepleri dışlanmalıdır. Tedavinin seçimi hastalık aktivitesinin derecesine, yaygınlığına (proktitis, sol kolon tipi veya pankolonik), hastalığın seyrine, nükslerin sıklığına, ekstraintestinal bulgulara, daha önce alınan ilaçlara, ilaçların yan etkisine ve hastanın tercihine göre yapılır. Hastalık aktivitesinin şiddeti Montreal (Truelove-Witts kriterleri) sınıflamasına göre yapılabilir.

1-Proktit ve Distal kolitte tedavi: Rektuma sınırlı olan hafif ve orta şiddetli vakalar başlangıçta sadece topikal preparatlarla tedavi edilmelidir. Fital şeklindeki 5-ASA preparatları (meselamin 1 g/gün) ilk tedavi seçeneği olup vakaların %31-80'inde remisyon sağlar (13). Topikal olarak 1 g/günden daha fazla meselamine verilmesi cevap oranını arttırmaz. Lavman şeklindeki 5-ASA alternatif olmakla beraber, fitil şeklinde verilen ilaç daha düşük hacimli olduğundan hem hasta tarafından daha iyi tolere edilir ve hem de daha etkilidir (16). Topikal steroidler (budesonide 2-8 mg/gün ve hidrokortizon 100 mg/gün) topikal meselaminden daha az etkilidir (17). Topikal tedavi ile fayda sağlanmadığı durumda topikal meselamin ve/veya topikal steroidle beraber oral meselamin (2-6 g/gün) kombinasyonları ikinci basamak tedavi olarak önerilir (1). Semptomlar 2-4 haftada kaybolmadığında, hastanın tedaviye uyumu gözden geçirilmelidir. Semptomların sebat ettiği vakalarda ayrıca ÜK ile beraber olabilecek enfeksiyöz kolit ve spastik kolon varlığı tekrar gözden geçirilmelidir. Bu tedavilere rağmen sebat eden proktit varlığında, hasta daha yaygın ve şiddetli kolit gibi tedavi edilmelidir.

2-Sol kolon tipinde tedavi: Hafif ve orta şiddetteki sol kolon tipi ülseratif kolit başlangıçta topikal aminosalisilat ve oral meselamin (>2 g/gün) ile tedavi edilmelidir (1). Daha yüksek dozdaki oral meselamin tedavisiyle (2.4 g/gün vs 4.8 g/gün) daha hızlı klinik düzelme sağlandığı ve rektal kanamanın daha hızlı kesildiği (16 gün vs 9 gün, p değeri 0.5 den büyük) fakat remisyon sağlama açısından anlamlı fark olmadığı (%20.2 vs %17.7) bildirilmiştir (33,34). Kombine tedaviye 10-14 gün devam edilmesine rağmen rektal kanama devam ediyorsa, sistemik steroid (prednisolon 40-60 mg/gün, tek doz) tedaviye eklenmelidir (1). Üstünlüğü henüz kanıtlanmamış olmakla beraber, genellikle ilk hafta 40 mg/gün, ikinci hafta 30 mg/gün ve daha sonra 20 mg/gün bir ay süreyle devam edildikten sonra, doz haftada 5 mg/gün azaltıldıktan sonra steroid kesilir. Şiddetli sol kolon tipi ÜK genelde hastaneye yatırma ve sistemik tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilir (1).

3-Pankolit tipte tedavi: Hafif ve orta şiddetteki ÜK'de, inflamasyon topikal tedavinin ulaşabileceği seviyenin üstünde olduğunda (inen kolonun proksimalinde) tek başına veya topikal tedaviyle beraber oral tedavi başlanmalıdır. Klinik olarak hafif-orta koliti olup yaygın hastalığı olanlarda ilk tedavi seçeneği olarak oral sulfasalazin (4-6 g/gün) (7'in 3'ü) veya oral ve topikal meselamin ile tedavi edilmelidir (35). Sulfasalazine cevap doz bağımlı olup, günde 4-6 g alanlarda, vakaların %80'inde dört hafta içinde tam cevap veya belirgin klinik düzelme gözlenirken, bu vakaların yaklaşık yarısında sigmoidoskopik remisyon sağlanır. Ford ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde hem 5-ASA ve hem de sulfasalazin remisyon indüksiyonunda ve remisyonadaki ÜK'nin nüksünü engellemede etkili bulunmuştur (1). Sulfasalazin 5-ASA preparatları kadar etkili ve onlardan daha ucuz olduğu için, yapılan meta-analizlerin çoğunda remisyonun indüksiyonunda ve idame tedavisinde ilk seçenek olarak sulfasalazin önerilmiştir. Sulfasalazini tolere edemeyen vakalarda 5-ASA kullanımı önerilir (36). Bu vakalarda oral 5-ASA preparatları vakaların sadece %20'sinde remisyon sağlar (37). Oral ve topikal aminosalisilat tedavisine 10-14 gün içinde cevap vermeyen veya şiddetli semptomu olan vakalarda oral steroid tedavisi eklenmelidir (1). Steroid bağımlı veya steroide refrakter olan vakalarda remisyonun sağlanması ve remisyonun idamesi için tedaviye azatioprin (2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (1.5 mg/kg/gün) eklenmelidir (1). Steroide refrakter vakalarda, yeterince tiopurin aldığı halde steroide bağımlı olan vakalarda veya tiopurin tedavisini

tolere edemeyen vakalarda tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) blokleri olan infliksimab etkili bir tedavi seçeneğidir. Remisyon sağlanması için başlangıç dozu olarak 5 mg/kg intravenöz olarak 0, 2 ve 6. haftada verildikten sonra, idame tedavisine geçilir. İlk iki doza cevap vermeyenlerde üçüncü doza cevap verme ihtimali oldukça düşüktür (38). İnfliksimab tedavisine başlandıktan sonra tiopurinlere devam etmenin faydalı olup olmadığı bilinmemektedir (39). Aktif enfeksiyon, tedavi edilmemiş latent tüberküloz, multiple sklerozis, optik nörit, orta veya şiddetli konjestif kalp yetmezliği veya malignite varlığında infliksimab kontrendikedir (40).

8. D Vitamini Sentezi

Vitamin D (VD) olarak bildiğimiz 7-dehidrokolekalsiferol (7DHKK) bir proreormondur. Eser miktarlarıyla metabolizmada önemli rolleri olup, vücutta yapılamayan ve vücuda dışardan alınmadıkları takdirde yoksunluğuna özgün klinik tabloların ortaya çıktığı maddeler vitamin diye adlandırılır. Dolayısıyla VD, bu tanıma uymamaktadır. Vücudumuzda, deride VD ön maddeleri bulunmakta olup, güneşin ultraviyole ışınlarının belli dalga boyunda olanlarına deri maruz kaldığında, bu ön maddelerden VD, vücutta yapılabilmektedir. Hormonlar, kana salgılanan ve uzak dokularda genelde düzenleyici şekilde etkiler yaratan kimyasal maddelerdir. Dolayısıyla VD halen kullanılması gereken tanımıyla D hormonu veya tam yerleşmemiş bir isim olarak “güneş hormonu” tabiri VD ifadesinin yerine, her ne kadar uygun olsa da pratikte VD yaygın olarak bilindiğinden, D hormonu halen kullanılmamaktadır ve vitamin kelimesi değiştirilmemiştir. VD yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur; ya diyetten gelir ya da epidermiste mevcut provitamin D3, 7 DHCC’den fotosentez yoluyla oluşur. ProVD3 biyolojik olarak aktif değildir. ProVD3 bir previtamin olan PreVD3’e güneşin ultraviyole ışınlarına maruziyetiyle fotolize edilir. Bu madde de biyolojik olarak inaktiftir. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınları atmosferden geçerek, derinin, epidermal proVD3’ün, preVD3’e fotokimyasal dönüşümünü sağlayacak olan (ProVD3 depolarının %8’ini içeren) epidermisteki stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır, 30 dakikada preVD3 bu iki tabakada nonenzimatik olarak oluşur (40). Dermisin birim cm² alanında, her ne kadar epidermisteki kadar ProVD3 varsa da UVR 290-315 nm

boyutundaki ışınlar, epidermis tarafından absorbe edilir, dolayısıyla dermiste çok az miktarda preVD3 yapılır. Deride preVD3 yapılıncaya, tekrar nonenzimatik olarak hemen termal izomerizasyona uğrar ve VD3'e dönüşür (41). Fizyolojik vücut ısısında, bu dönüşümün gerçekleşmesi 2-3 gün alır. Sıcakkanlı canlılarda, deri güneş ışığına maruz kaldıktan sonraki birkaç gün içinde de deride sentez olayı devam eder ve sentezlenen VD3 dolaşıma verilir. Bu termal izomerizasyon reaksiyonu, dermoepitelyal birleşme bölgesinde olur ki, burada ısı oldukça sabittir ve çevrenin ısısı nedeniyle değişebilen deri yüzeyinin sıcaklığından, bu olay etkilenmez. Solar radyasyona sürekli olarak maruz kalındığında (uzun süre güneşlenme halinde olduğu gibi), PreVD3 devamlı artmaz ve hemen lumisterol ve takisterole döner (41). Beyaz ırktan olanların bütün vücudununun minimum eritem dozunun (MED) 1.5 misline maruz kalması halinde, serum 25OHD3 düzeyleri, güneşe maruziyetten 24-48 saat sonra 60 katı artar, aynı dozdaki radyasyonun, siyah ırktan olanlarda serum VD3 düzeyleri üzerine bir etkisi olmaz, zira dermisteki melanin, iyi bir UV filtresi görevi görür ve ProVD3 için solar UVR ile rekabete girer. Erişkin beyaz ve siyah ırktan olanlar, dermiste birim alanda benzer miktarda ProVD3'e sahiptir, dolayısıyla siyah ırktan olanların VD3 yapabilme kapasiteleri beyazlarınkine aynı olmasına karşın, siyah ırktan olanların çok daha yüksek dozda UVR'ye maruz kalmaları gerekmektedir. Serum VD3 düzeyleri, güneşe maruziyetin 1-2 gün sonrasında artarsa da, 25(OH)D3 düzeyleri tedricen artar ve ancak 7-14 gün sonra %50 artış gösterir. Bu mekanizmalar, uzun süreli UVR maruziyet sonrası VD intoksikasyonunu önler. Etkin UVR'ye maruziyetin süresi güneşin hangi açıdan geldiği ve atmosferik kirlilikle ilgilidir, güneşin etkili olması için enlemin 35° üzerinde olmalıdır. Dolayısıyla coğrafi olarak kuzey küre enlemlerinde bulunma bu olasılığı artırır. VD3 epidermiste oluştuğunda, dermo-epidermal bileşkedeki dolaşıma taşınır yüksek affinitesi nedeniyle hemen dolaşımdaki VD bağlayıcı proteine (VDBP) ve proteinlerden albumin süper ailesine mensup olanlara bağlanır ve böylece deriden gelen VD3 ile diyetle gastrointestinal sistemden vücuda giren VD2 biyolojik olarak inaktiftirler ve kana geçtiklerinde önce karaciğer parankiminde yüksek kapasiteli sitokrom P450'lerden, 25 hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25 hidroksivitamin D3 (25OH D3)'e dönüşür. Memelilerde bu basamağın güçlü bir regülasyonu yoktur ve karaciğerde 25OHD3'ün önemli bir depolanması yapılmaz ve karaciğerden hemen kana salıverilir ve serumda biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür. 25OHD3 serumda bol miktarda mevcut en stabil metabolittir ve VD'nin serumdaki en iyi göstergesidir (41). PTH'nin sentezi serumdaki kalsiyum ve fosfor ile

regüle edilir, ayrıca hipokalsemi, hipofosfatemi, GH, PRL tarafından da bu enzim uyarılır. Osteositlerden kemikte salgılanan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23), Ca mobilizasyonunu sağlamak üzere artmış olan PTH ve CYP27B1 hidroksilaz gene ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)2D3 sentezini süprese eder. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 serum konsantrasyonları kaba olarak 25OHD3'ün %0.1'i kadardır. Böbrek ve bağırsaktan, Ca ve P absorpsiyonu 1,25OH2D3 tarafından artırılır. Ayrıca hem 25OHD3 hem de 1,25(OH)2D3, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)2D3 dönüştürülür, suda eriyen kalsitroik asite katabolize edilir. FGF-23, CYP24 ekspresyonunu artırır. VD3 ile VD2'nin metabolizmaları benzerdir. Oral VD3 alımı aynı miktardaki VD2'ye göre %70 daha yüksek 25OHD3 serum düzeyleri yaratır (42). Glomerüler filtrasyon 50 mL/dakika'nın altına inerse böbrekten 1,25(OH)2D3 yapımı azalır ve Ca malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve sonuçta osteoporoz ve osteomalazi meydana gelir. Vitamin D metabolitleri sistemik kalsiyum homeostazisinde, bağırsak, böbrek ve kemikteki etkileri ile önemli rol oynar. Kalsitriol molar bazda en güçlü olan metabolittir. Kalsitriol, oral olarak alınmış olan Ca'un bağırsaktan absorpsiyonunu, hem de tübüler reabsorpsiyonunu reseptör kaynaklı olarak aktif olarak sağlar ve normal fizyolojik serum Ca düzeylerinin idamesini sağlar. VD olmadığında diyetdeki kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı bağırsaktan emilir. Kalsitriol sadece sistemik Ca homeostazisinde önemli rol oynamaz, çeşitli dokularda intraselüler Ca homeostazisinde de rol alır. Yakın zamanlara kadar aktif VD hedef organlarının sadece bağırsak, böbrek ve kemik olduğu sanılıyordu. Bütün bu organlarda net etkisi, mineral metabolizmasını, özellikle Ca ve inorganik P homeostazını sağlamaktadır. VD reseptörü (VDR)'nün bugün 30'dan daha fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, düz kas, miyokard, beyin, prostat, meme, kolon hücreleri, immün hücreler vb. bunlar arasındadır (43,44). Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 hücre membranlarını ve stoplazmayı geçer, nükleusa ulaşır, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'ye bağlanır. 1,25(OH)2D3 nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve genlerin fonksiyonunu ve protein sentezini indükler. Çok sayıdaki Ca ve kemikle ilgili genler yanında, hücre siklusları veya hümmoral mekanizmalarla (örn. immün veya hematopoietik sistem) ile ilgili bir-çok gen kalsitriole bağımlıdır. Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regüle eder. Bu arada böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisinidin yapımını, lenfositlerden sitokin salınımını, kardiyomiyositlerle vasküler düz kas

hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regüle eder. Önceleri, normal şartlar altında 25OHD3'ün 1 α hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği ve 1,25(OH)2D3'ün mineral metabolizmasını kontrol ettiği düşünülüyordu. 1,25(OH)2D3'ün lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (keratinositler, kolon ve prostat hücreleri, solunum sisteminin epitel hücreleri de dahil olmak üzere, birçok nonrenal dokularda) olduğu bilinmektedir. Bu dokularda 1,25(OH)2D3, hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili anahtar olayları kontrol eder (45).

Sitozolik kalsitriol-VDR kompleksinin de novo mRNA ve protein sentezini indüklemesi, saatler veya günler sürebilir. Kalsitriolün çeşitli dokularda hem hücre hem de subselüler seviyede çok kısa zamanda oluşan etkileri de olduğu anlaşılmıştır (46). Bu etkileri genomda reseptör-hormon etkileşimi ile açıklamak mümkün değildir. Birçok hücre serilerinde dakikalar içinde spesifik intraselüler metabolik yolların aktivasyonunu oluşturan, membrana bağlı VDR de tanımlanmıştır. İyonize Ca ile oluşan kas kasılmaları, sinir uyarı iletimleri ve diğer ani oluşan, gereğinde hayat kurtaran diğer fizyolojik olaylar bu yolak vasıtasıyla gelişmektedir. 25OHD3'ün de önemli fizyolojik fonksiyonları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kalsitriol ile 25OHD3'ün bu molar güçleri ve bu iki VD metabolitinin serum konsantrasyonları göz önüne alındığında (ortalama 1/500 ile 1/1000) dolaşımdaki VD aktivitesine 25OHD3'ün %55-90 oranında katkısı olduğu varsayılabilir (47). Bu varsayıma destek olarak kesitsel çalışmalar, kalsitriolden çok, serum 25OHD3 düzeylerinin intestinal Ca absorpsiyonunun çok daha iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 25OHD3'ün; kas hücreleri kültüründe Ca alımını artırdığı (48), hücre içi Ca sarkoplazmik retikulumu tekrar alınmasını (49). Hücre içi P'nin birikimini uyardığı bilinmektedir (50). 25OHD3, VDR olan çeşitli dokularda 1- α hidroksilaz için bir substrat olarak kullanılır. Vücutta kalsiyum metabolizmasından sorumlu olmayan dokular muhtemelen 25OHD3'ü kalsitriol yapmak için kullanırlar. Dolayısıyla serumdaki düşük 25OHD3 düzeyleri hücre içi yeterli kalsitriol oluşamamasından sorumlu olabilir. VD'nin filogenetik olarak gelişiminde farklı iki fonksiyonu oluşmuştur: Bunlardan ilki ve ilkel olanı, lokal olarak bazı dokularda bir sitokin olarak parakrin veya otokrin etkiler yapması, diğeri daha ileri bir gelişim sonucunda dolaşımda bir hormon şekline bulunarak fonksiyon göstermektir. Tek hücrelilerden insana kadar olan yelpazede, bu gelişimsel primitif, sitokin şeklindeki rolünde, dış çevreden mikrobik saldırılara karşı organizmayı koruma görevini yüklenir (51). Monosit-makrofajlarda 1,25(OH)2D3 yeterli miktarlarda sentez edildiğinde,

inflamatuvar mikroçevrede, aktive olmuş ve VDR eksprese eden T ve B lenfositleri ile etkileşime geçer. 1,25(OH)2D3'ün hormon veya sitokin sistemleri arasındaki esas ayırt edici özellik, substrat olarak dolaşımında yetersiz 25OHD3 bulunduğunda, sekonder hiperparatiroidizmle PTH yoluyla, renal CYP27 B1 hidroksilazı uyararak 1,25(OH)2D3'ün yapımını artırır veya idamesini sağlar.

9. D Vitamini ve Klinik Önemi

A. Vitamin D ve kas hastalıkları

Kas dokusu VD'nin bir hedef organıdır. Çok eski tarihlerdeki literatürde osteomalazide kas zaafiyeti olduğu bildirilmiştir (52,53). Osteomalazi veya raşitizmdeki kas güçsüzlüğü, kullanamamaktan kaynaklanan atrofiye bağlı değildir ve plazma Ca konsantrasyonları değişiklikleri ile nörojenik tahribattan bağımsız olarak oluşur. VD, kasın hücre Ca düzeylerinin regülasyonunda rol oynar. Osteomalazideki miyopati, daha ziyade proksimal kas zayıflığı şeklindedir (53). Merdiven çıkmakta, oturulan yerden veya yatar pozisyondan kalkma sırasında zorluk, kol ve elle objeleri kaldıramama, ördekvari yürüyüşle karakterizedir. Fizik muayenede güçsüzlüğün en fazla gövde omuz ve kalça kuşağında olduğu saptanır. Kas güçsüzlüğü ile orantılı his kusuru yoktur, kas erimesi vardır. Tendon refleksleri mevcuttur. Miyopatik değişiklikler düşük serum Ca düzeyleri ile birlikte değildir. Kaslarda yağlı infiltrasyon, interstisyel fibrosis, sarkolemmal nükleer proliferasyon ve kas lifleri kalınlığında değişiklikler gibi nonspesifik histolojik değişiklikler saptanır. Kontraksiyon ve gevşeme siklusları, sarkoplazmadaki serbest Ca iyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Kas kontraksiyonu ve gevşemesinde sırasıyla sarkoplazmik retikulum tarafından Ca salıverilmesi ve alınması ile sarkoplazmik Ca düzeylerinde ani değişiklikler olur. VD'nin kas Ca transport sistemlerine direkt etkisi, iskelet kas dokusu ve miyoplast kültürlerinde gösterilmiştir. Hipokalsemik hayvanlarda, Ca'nın kastan seruma çabucak mobilize olduğu gösterilmiştir. Bu VD'nin Ca homeostazında rol oynadığının diğer bir belirtisidir. Bu miyopati VD tedavisine yanıt verir (54). VD eksikliği proksimal kas güçsüzlüğü yaparak vücudun ayakta iken salınmasını artırır ve düşme riskini artırır (55,56). VD düşmeleri de sadece kalsiyum alanlara göre daha fazla oranda önler.

Düşmelerin önlenmesinde 400 IU VD yeterli olmamaktadır, 800 IUVD, kalsiyumla birlikte verildiğinde düşme riskini plaseboya göre %72 daha azaltmaktadır.

B. Vitamin D ve enfeksiyon hastalıkları

Yakın zamanlı insan araştırmaları VD sitokin sisteminin, antimikrobiyal peptidlerin monosit-makrofaj sisteminden jenerasyonunda gerekli olan bir ara madde olduğu olasılığını gündeme getirmiştir (57). İnsan monosit-makrofajlarındaki deneylerle bugün, insan monosit-makrofaj Toll like reseptör (TLR) yolağının, Mycobacterium tuberculosis'teki gibi mikrobik ajanlarla dökülmesi, bu hücrelerde CYP27 B1 hidroksilaz ve VDR genlerinin ekspresyonunu başlatır (58). VD'nin immünmodülatör etkisi ile ilgili ilk deliller; düşük 25OHD3 düzeyleri olanların M. tuberculosis enfeksiyonuna daha hassas ve hastalığı daha ağır geçiriyor olmalarının fark edilmesiyle gündeme gelmiştir (59). Monositler ve makrofajla lipopolisakkaritlerle veya M. tuberculosis ile karşılaştırıldıklarında, VDR genini ve 25(OH)2D3 CYP27B1 alfa hidroksilaz genini "up-regule" eder. Artmış 1,25(OH)2D3 yapımı, "cathelicidin" senteziyle sonlanır. Bu madde enfeksiyon ajanlarını tahrip edebilecek bir peptiddir. VD yetmezliği veya eksikliğinde makrofajlar, CYP27B1 hidroksilaz için yetersiz substrat 25OHD3 varsa, lokal olarak yetersiz 1,25(OH)2D3 oluşur ve bu 1,25(OH)2D3'ün, makrofaj VDR'ye bağlanması azaltır, sonunda 1,25(OH)2D3-VDR'nin antimikrobiyal genlere yöneltilmiş aktivasyonunu kısıtlar. Serum 25OHD3 düzeyleri, 20 ng/mL altına indiğinde monosit ve makrofajlar bu immün yanıtı başlatamazlar. Diğer mikrobiyal hastalıklarda da 25OHD3 düzeylerinin etkileri araştırılmıştır (60).

C. Vitamin D ve otoimmünite ile ilişkili hastalıklar

Romatoid artrit, multipl skleroz ve İBH gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, immün sistemi bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Genişbir toplum çalışması olan "Nurses Health Study I and II" de VD alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi % 40 daha az bulunmuş (61). Romatoid artrit ağırlığı ile VD serum

konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır (62). Deneysel olarak VD eksikliğinin İBH ve multipl sklerozu alevlendirdiği, sıçanlarda VD'nin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarını süprese ettiği de gösterilmiştir. İlginç olarak VD yeterli olsa bile, VD verilmesinin, hayvanlarda otoimmüniteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) insidansı üçmisli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir ve morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. Buna karşın batı Afrika'da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD'deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmez. Bu farklılık ultraviyole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük VD konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE'li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük 25OHD3 düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Düşük VD düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE'li hastalarda VD eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (63).

D. D vitamini ve kemik üzerine etkileri

VD reseptörünün, 1,25(OH)2D3 ile buluşması sonrasında, kalsiyum absorpsiyonu % 30-40 ve fosfor absorpsiyonu % 80 artar. Çeşitli ırklardaki kadın ve erkekte, serum 25OHD3 düzeyleri, 40 ng/mL civarında iken, kemik mineral dansite (KMD) düzeyleri ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum 25OHD3 düzeyi 30 ng/mL altına düştüğünde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda önemli derecede azalma olarak PTH salınımı artar. PTH 1,25(OH)2D3 yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte resorpsiyonu artırır böylece kan Ca'sının idamesini sağlamaya çalışır, fakat bu olayın uzaması osteopeni ve osteoporozu neden olarak kırık riskini artırır. Yaşlı erkeklerde yapılan bir çalışmada 11 yıllık takipte 25 OHD3 düzeyi 16 ng/mL'den yüksek ve düşük olanlarda kalça kırık riski araştırılmış ve 25OHD3 düzeyi 16 ng/mL'den düşük olanlardan daha yüksek bulunmuştur (64, 65). Kalsiyum ve VD'nin eksikliği in utero veya çocuklukta, iskelette maksimal kalsiyum birikimini önler. VD eksikliği ilerlerse, paratiroid bezler maksimal olarak uyarılır, sekonder hiperparatiroidizm olur. PTH,

25OHD3'ün metabolizmasını 1,25(OH)₂ D₃ yapımı yönünde artırır. Bu da VD eksikliğini daha derinleştirir. PTH aynı zamanda fosfatüriyi de artırır, düşük veya düşük-normal fosfor düzeyleri ile yeterli (kalsiyum x fosfor) ürünü oluşamayacağı için osteoblastların yaptığı matriks kollajenin mineralizasyonu yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi olur. Yeni kemiğin oluşmasında iki basamak vardır: Osteoblastların organik matriksi yapması ve matriksin olgunlaşması. Yeni oluşan matriksin olgunlaşması için birçok enzimin 10-15 gün içinde sentez edilmesi gerekir. Bu noktada kemik minerali amorf Ca fosfat olarak depolanmaya başlar ve hidroksiapatite dönüşür. Bunun için Ca ekstraselüler alandan alınarak matrikste mevcut veziküllere taşınır. Bu arada P, alkalen fosfataz aracılığı ile veziküllerinde yapılır. VD bu matriks mineralizasyonunun her safhasında etkindir, kemik matriks sentezi VD eksikliğinde azalır ve VD yerine konduğunda artar. Kemiğin normal mineralizasyonu için yeterli Ca ve P, aktif VD ile daha önce bahsedilmiş şekilde bağırsaktan absorpsiyonla sağlanır. Kemikten mineral kaybıyla birlikte olan osteoporozda kemik ağrısı ile birlikte olmamasına karşın osteomalazi izole veya jeneralize kemik ağrısı ile birlikte olmaktadır. Bu ağrının nedeninin, periost altındaki demineralize jelatin matriksin hidrasyonu olduğu sanılmaktadır. Hidrate matriks, periostu dışa doğru iter ve zonklayıcı, künt ağrıyı yaratır. Osteomalazi sıklıkla başparmak ile sternum veya pretibial bölgeye bastırmakla oluşan ağrı ile tanınabilir. VD eksikliği çocuklarda raşitizme neden olmaktadır. Son zamanlarda raşitizmin özellikle Afrikalı, Amerikalı çocuklarda çok yüksek oranda görüldüğü bu konuya dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur. Bir yenidoğan bebeğin 25OHD₃ düzeyleri genelde annenin yarısı kadardır. Erken bebeklik devrinde bozuk VD durumu, gebelik sırasında maternal VD eksikliği ile anneden fetusa yetersiz VD transferi ile düşük bebek depolarına neden olur. Siyah ırktan olanlar melanin pigmentleri nedeniyle VD eksikliğine daha yatkındır, bir araştırmada 15-49 yaşlarındaki zenci ve beyaz kadınların 25OHD₃'leri ölçülmüş siyah ırktan olanlarda prevalans % 42.4 beyazlarda % 4.2 bulunmuştur (66). ABD'de hipo D vitaminozu araştırılmış ve 20-40 yaşlarındaki siyahırdan olanlarda, 25OHD₃ düzeyleri, aynı yaştaki beyazlarınkinden daha düşük bulunmuştur (66). Oysa zenci kadınların KMD'leri daha yüksektir ve kalça kırıklarında daha azdır ve kemik kayıpları daha uzun süreçlerde olur. Bu gerçek, siyah ırktan olanlardaki kemik ince yapısının beyazlardan daha güçlü olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

AMAÇ

ÜK kalın barsağın, genellikle kronik ve tekrarlayıcı karakterde olan non-transmural inflamasyonu ile karakterize bir hastalıdır. İnsidansı 8-16/100.000, prevalansı ise 150- 250/100.000 civarındadır (11). Yapılan önceki çalışmalarda ÜK tanısıyla takip edilen hastalarda 25(OH)D seviyeleri düşük saptanmıştır (69). Çalışmaların bir kısmında ÜK aktivasyon düzeyi ile 25(OH)D seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunurken diğerlerinde ise korelasyon bulunmamıştır (70). Bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda

1. ÜK hastalarında 25(OH)D seviyeleri ile ÜK aktivasyon düzeyi arasındaki ilişkinin varlığını araştırmayı amaçladık
2. 25(OH)D' nin anti-inflamatuar etkinliğinin değerlendirilmesi

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; 01.01.2017 – 15.12.2017 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroentereoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran önceden ÜK tanılı olan takipli hastalar alınmıştır. Bu hastalar yaklaşık bir yıl süreyle takip edilmiştir. Steroid, VD ve anti konvülzan kullanan hastalar, karaciğer yetmezliği olan hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatin: 1,4 üzeri), malabsorbsiyonu olan hastalar, gastrointestinal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. 77 ÜK tanılı hastaya ait hastane otomasyon sisteminden elde edilen VD, sedimentasyon, hemoglobin, gaita mikroskopisi prospektif olarak takip edilmiştir. Hastaların VD düzeyleri Beckman coulter AU 680 (California, USA) marka cihazla spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. ÜK hastalarında klinik bulgular Truelove-Witts skorlamasına sistemine göre belirlenmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. 2x2 gözlerde Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. One-Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) VD-ÜK aktivasyon dereceleri arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testinden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışmada değerlendirilen olguların 44'ü (%57) erkek ve 33'ü (%43) kadın idi. Ortalama hastalık süreleri 2.8 ± 2 (0.3–10 yıl) yıldır. Hastaların ortalama yaşı $39(\pm 5)$ olup kadınların ortalama yaşı $37 (\pm 4)$, erkeklerin ise $41(\pm 5)$ olmakla beraber yaklaşık bir yıl takip edilmiştir.

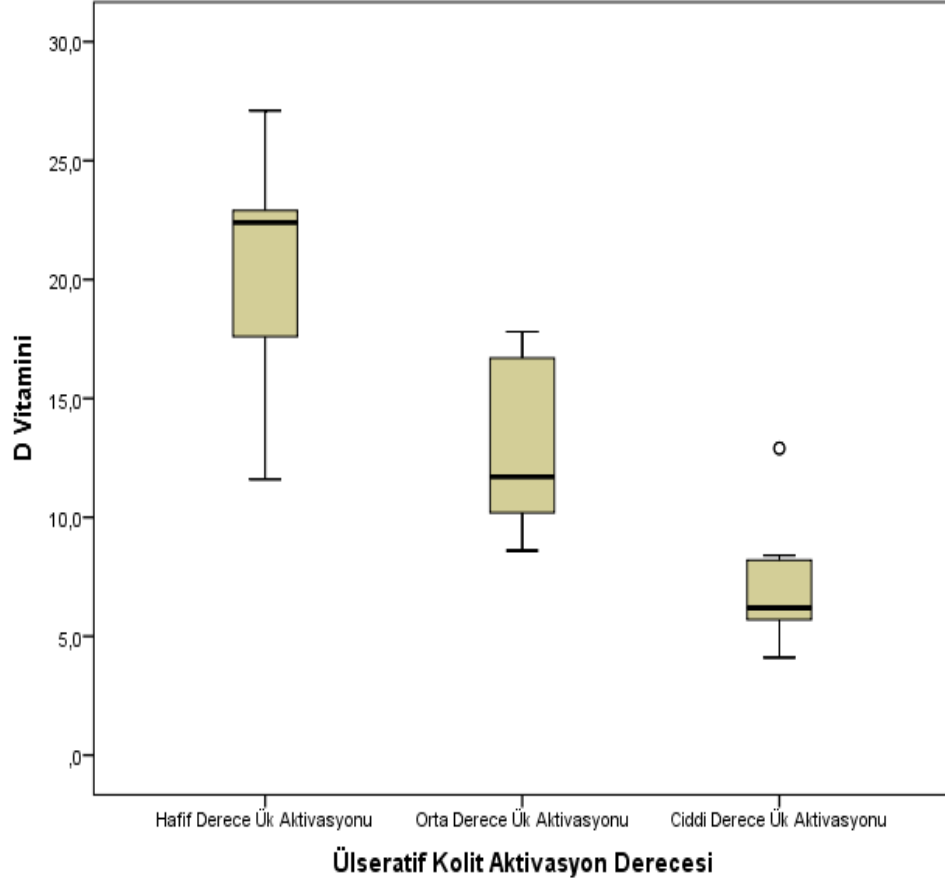
Tablo-2 ÜK aktivasyon derecesi ile VD değerlerinin karşılaştırılması

| | ÜK Aktivasyon Derecesi | | | | | | P |
|-----------|-----------------------------|--------|----------------------------|--------|-----------------------------|--------|------------------|
| | Hafif Derece ÜK Aktivasyonu | | Orta Derece ÜK Aktivasyonu | | Ciddi Derece ÜK Aktivasyonu | | |
| | Ort. \pm s.s. | Medyan | Ort. \pm s.s. | Medyan | Ort. \pm s.s. | Medyan | |
| VD | 20,9 \pm 4,18 | 22,4 | 13,2 \pm 3,14 | 11,7 | 7,0 \pm 2,42 | 6,2 | <0,001 |

ÜK: Ülseratif kolit; VD: Vitamin D SS: Standart sapma

ÜK tanılı hastaların ÜK aktivasyon derecelerine göre VD değerleri karşılaştırılmıştır. ÜK aktivasyon derecesi arttıkça VD ortalama değerlerinde azalma görülmüştür. VD ortalamalarına baktığımızda hafif derece ÜK aktivasyonu olan hastalarda VD değerleri en yüksek ($20,9 \pm 4,18$) (Tablo-2), ciddi derece ÜK aktivasyonu olan hastalarda ise en düşük ($7,0 \pm 2,42$) (Tablo-2) olduğu görülmüştür ($p < 0,001$).

Şekil 1. ÜK Aktivasyon Derecesi ile VD arasındaki ilişkiyi gösteren boksör grafiği



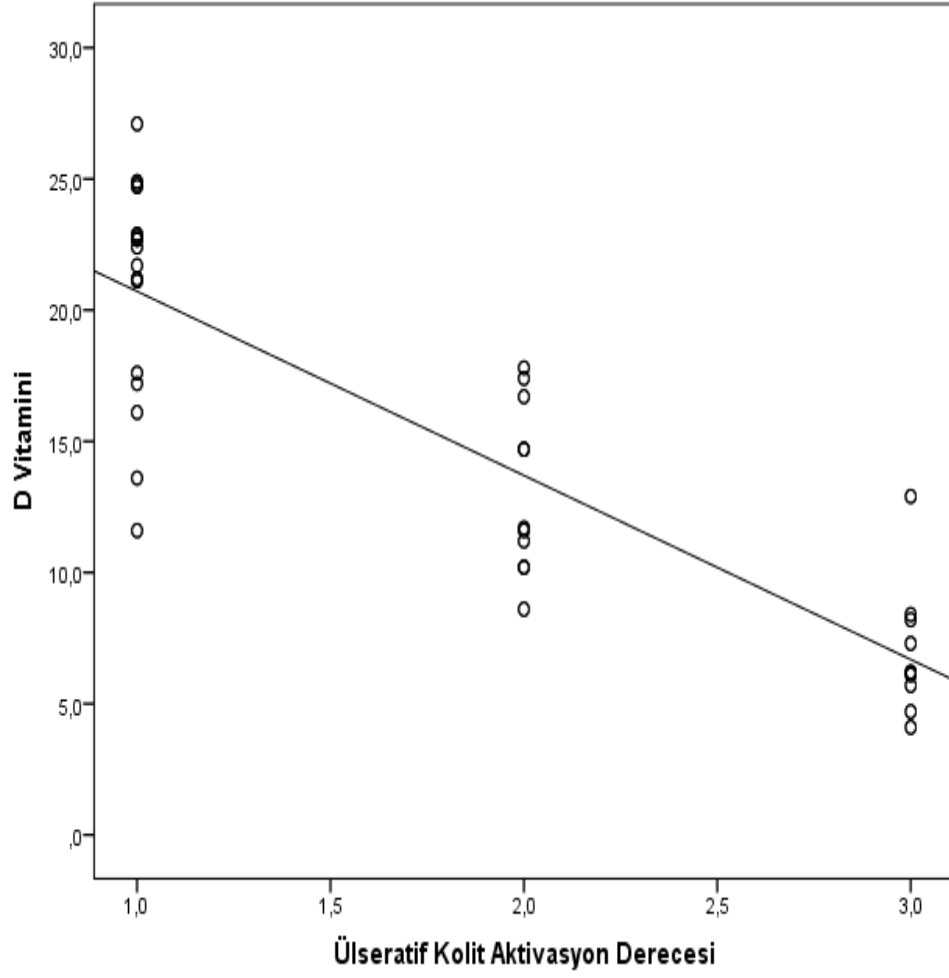
Tablo-3 ÜK Aktivasyon Derecesi ile VD arasındaki korelasyon

| | | VD |
|-------------------------------|----------|------------------|
| ÜK Aktivasyon Derecesi | R | -0,854 |
| | P | <0,001 |
| | N | 76 |

ÜK: Ülseratif kolit; VD: Vitamin D

ÜK aktivasyon derecesi ile VD arasındaki korelasyon incelendiğinde; ÜK aktivasyon derecesi ile VD arasında anlamlı ilişkiler olduğu görülmüştür (tablo-3). ÜK aktivasyon derecesi ile D vitamini arasında da negatif yönde çok kuvvetli bir korelasyon vardır (r:-0,854). ÜK aktivasyon derecesi arttıkça VD azaldığı saptanmıştır (p<0,001)

Şekil 2. ÜK Aktivasyon Derecesi ile VD arasındaki korelasyon



Tablo-4 ÜK Aktivasyon Derecesi ile VD gruplarının karşılaştırılması

| | | ÜK Aktivasyon Derecesi | | | | | | P |
|----|-------------------------|------------------------|---------|-------------|---------|--------------|------|-------|
| | | Hafif Derece | | Orta Derece | | Ciddi Derece | | |
| | | n | % | n | % | n | % | |
| VD | Ciddi seviyede eksiklik | 0 | (0) | 2 | (9,09) | 18 | (90) | 0,001 |
| | Orta seviyede eksiklik | 32 | (94,12) | 20 | (90,91) | 2 | (10) | |
| | Normal | 2 | (5,88) | 0 | (0) | 0 | (0) | |

ÜK: Ülseratif kolit; VD: Vitamin D

ÜK olan hastaların ÜK aktivasyon derecelerine göre VD grupları karşılaştırılmıştır. VD seviyeleri hafif derece ÜK aktivasyonu olan hastaların %94,12'sinde, orta derece ÜK aktivasyonu olan hastaların %90,91'inde orta seviyede VD eksikliği mevcuttur (tablo-4).

Ciddi derece ÜK aktivasyonu olan hastalarda, orta seviyede VD eksikliği %10'dur. %90'nında ise ciddi seviyede VD eksikliği mevcuttur ($p < 0,001$).

TARTIŞMA

Bu çalışma ile ÜK olan hastaların aktivasyon dereceleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterildi. Literatürde 25(OH)D düzeyi ile ÜK aktivasyon derecesini gösteren oldukça az sayıda çalışma mevcuttur (61).

İmmün yanıtla ilgili hücrelerde VD reseptörünün belirlenmesi ve aktive olmuş dendritik hücrelerin VD sentez ettikleri gösterildiğinde VD'nin immün regülatuar sistemin bir parçası olabileceği düşünülmüştür. CD4 T hücrelerinin 1,25(OH)2D3 ile tedavi edilmesi, Th1 hücre proliferasyonunu ve sitokin yapımını inhibe eder; ortama 1,25(OH)2D3'ün eklenmesi ise IL-2 ve IFN- γ 'nın CD4 hücreleri tarafından salgılanmasını azaltır. 1,25(OH)2D3 ile IL-6 ekspresyonu inhibe edilir ki otoimmün reaksiyonun önemli bir komponentidir. Makrofajların, lenfositlerde antijen prezentasyonunda hücre yüzeyinde MHC-II moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. İlginç olarak B hücrelerinde VD, antikor salınımını ve otoantikor yapımını inhibe eder (61).

Romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri immün sistemi, bireylerin iç organları ve periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan "Nurses Health Study I and II" de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş (61). Romatoid artrit ağırlığı ile VD serum konsantrasyonlarının ilgili olduğu, anlaşılmıştır (62). Deneysel olarak VD eksikliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve multipl sklerozu alevlendirdiği, sıçanlarda VD'nin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarını süprese ettiği de gösterilmiştir. İlginç olarak VD yeterli olsa bile, D hormonu verilmesinin, hayvanlarda otoimmüniteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. ABD'deki Afrikalı Amerikalılarda SLE insidansı üç misli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir ve morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. Buna karşın batı Afrika'da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD'deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmez. Bu farklılık ultraviyole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan

olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük VD konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE'li hastalarda kontrollere göre önemli derecede düşük 25 OH D3 düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Düşük VD düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE'li hastalarda VD eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (63).

Voussughinia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ÜK aktivasyonu ile 25(OH)D vitamini konsantrasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (67). Bununla birlikte ÜK bağlı olarak kolon rezeksiyonu yapılan hastalarda 25(OH)D seviyelerine bakılmış ve ilişki bulunamamış, bizim düşüncemiz yapılan analiz yöntemlerine ve hasta seçme yöntemiyle ilgili olarak yapılan hatalardan kaynaklıdır: Çünkü 25(OH)D vitamini yapılan çalışmalarda hastaların bulunduğu lokasyondan, yaşadığı bölgeye, iklime, etnisiteye, kullanmış olduğu ilaçlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Limketkai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada düşük ultraviyole ışığa maruziyeti olan insanlarda, hastaneye yatış ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarına bağlı operasyonlarda artma saptanmış, bu hastalarda bakılan 25(OH)D seviyeleri düşük seviyede çıkmış (68). Böylelikle 25(OH)D seviyesi ile inflamatuvar hastalıklar arasında anlamlı ilişki olduğu ifade edilmiş. Dolatshahi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ülseratif kolit aktivasyonu ile 25(OH)D seviyesi arasında ters ilişki bulunmuştur (69). ÜK derecesi arttıkça 25(OH)D seviyelerinde düşüklüklük saptanmış. Bu çalışmada ortaya çıkan ÜK ile VD arasındaki negatif korelasyon çalışmamızı desteklemektedir.

Caraba ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada romatoid artrit bağı olarak gelişen kardiyovasküler komplikasyonlu hastalarda VD düzeyi, insülin direnci, IL-2 ve endotelyal disfonksiyonuna bakılmış, kontrol olarak da sağlıklı grup alınmış yapılan analizler sonucu, sağlıklı grupta değerler normal olmasına rağmen, hasta grubunda VD düzeylerinde azalma, IL-2 seviyesinde artış, endotel disfonksiyonunda bozulma, insülin direncinde yükselme saptanmıştır (69). VD seviyelerinin inflamasyona bağlı negatif korelasyon gösterildiği ifade edilmiştir. Carvallo ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise $VD \leq 20\text{ng/mL}$ altında olan 32 diyaliz hastası alınmıştır. Bu hastalara kolekalsiferol 100.000 UI / hafta / 3 ay replasman yapılmış. Bununla birlikte 16 gönüllü kontrol grubu alındı. Flow sitometri ile IL-6,

IFN- γ TLR7, TLR9, VDR, CYP27b1 ve CYP24a1'in hücre içi ekspresyonu değerlendirildi. Kolekalsiferol takviye edilen hastalarda TLR7, TLR9, INF- γ ve CYP24a1 ekspresyonunda azalma ve VDR ve CYP27b1 ekspresyonunda bir artış gözlemlendi, oysa plasebo grubunda herhangi bir fark bulunmamış. Üremik kanda IL-6, IFN- γ , TLR7, TLR9, VDR, CYP27b1 ve CYP24a1'in hücre içi ekspresyonunda artış gözlemlendi. Kolekalsiferol ile tedavi IL-6 ve TLR9'u azaltmış. Kolekalsiferol ile CYP24a1 DE artış, IL-6, IFN- γ , TLR7 ve TLR9 ekspresyonu üzerinde ilave bir indirgeme etkisi yaptı. Kolekalsiferol replasmanının anti-inflamatuar bir etkiye sahip olduğunu göstermiş oldu (70). Mevcut çalışmalarda D vitamininin anti-inflamatuar etkinliği kanıtlanmaya çalışıldı. Çalışmamızda benzer ilişkiyi ÜK hastaları üzerinde uygulamaya çalıştık. 'Truelove-Witts' klasifikasyonuna göre ÜK derecesi ile 25(OH)D serum düzeyleri arasında ters ilişki saptanmış olup ÜK derecesi hafif ve orta olan hastalarda topluma göre düşüklük saptanırken, şiddetli ülseratif kolitli hastalarında 25(OH)D belirgin derecede düşüklük saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları göz önüne alındığında tek merkezli olması, İBH hastalarından sadece ÜK hastalarının alınması, sitokinler ve akut faz reaktanı gibi inflammatuar parametrelere bakılmaması, sadece 25(OH)D seviyesine bakılması VD aktif formuna bakılamamasıdır. Çalışmamızın diğer çalışmalardan üstün tarafı ise hasta sayımızın diğer çalışmalara kıyasla fazla olmasıdır.

SONUÇ

Geniş kanıt düzeyi olan bu çalışmada 25(OH)D' nin inflamatuvar hastalıklarda anti-inflamatuvar etkinliği olduğu, hastalık aktivitesi arttıkça 25(OH)D seviyelerinde azalma olduğu desteklenmektedir. Bu konuda az sayıda çalışma olup, bizim çalışmamız bu teoriyi desteklemektedir. Yapılacak çalışmalarla hastalık seviyesi ile 25(OH)D seviyesi arasındaki ilişki desteklenirse; 25(OH)D etkileyen diğer süreçlerde daha net ortaya konulabilirse, hastalık aktivasyon derecesine göre 25(OH)D replasmanı verilebilir ve ÜK hastalarında 25(OH)D tedavide düşünülebilir.



KAYNAKLAR

1. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105:501-23.
2. Türk Osteoporoz Dergisi 2014; 20:71-4.
3. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16 (Suppl 4):13-9.
4. Etchevers MJ, Aceituno M, Garcia-Bosch O et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009; 15:1320 – 5.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041 – 8.
6. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1996; 334:841 – 8.
7. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987; 317:1625 – 9.
8. D' Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:763 – 86.
9. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, et al. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? Am J Gastroenterol 2005; 100: 355 – 61.

10. Lewis JD, Chuai S, Nessel L et al. Use of the noninvasive components of the mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Infl amm Bowel Dis* 2008; 14: 1660 – 6.
11. Özden A, Şahin B, Yılmaz U (eds). *Gastroenteroloji* 1. basım. Ankara TGV Yayını. 2002; 283-7.
12. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu* 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 199-206.
13. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-81.
14. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Dis* 2006;12 (supp 1): S3-9.
15. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease; cause and immunology. *Lancet* 2007; 369:1627- 40.
16. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. 5-Aminosalicylic acid as enemas or suppositories in distal ulcerative colitis? *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 406-9.
17. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Review article: treatment of mild to moderate ulcerative colitis and pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl 4):13-9.
18. Freeman HJ. Age-dependent phenotypic clinical expression of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:774-7.
19. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practise guidelines in adult (update). *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371-85.
20. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the treatment of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004 (53) (suppl 5): V1-16.

21. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis, analysis of changes of disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11.
22. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365(18):1713-1725.
23. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ*. 2013; 346:f432.
24. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3):501-523.
25. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 96-109.e101.
26. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(2):746-774.e744.
27. Feuerstein JD, Wasan SK. Colorectal cancer in ulcerative colitis patients. In: Shennak MM, ed. *Ulcerative Colitis from Genetics to Complications*. Rijeka: Croatia: InTech; 2011:77-110.
28. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012; 143(2):375-381.e371.
29. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert J. Systematic review with meta analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39(7): 645-659.
30. Marshak RH, Lester LJ. Megacolon, a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1950; 16:768-72.

31. Marion JF, Present DH. The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9:831-5.
32. Grieco MB, Bordan DL, Geiss AC, et al. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. *Ann Surg* 1980; 191:75-80.
33. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2478-85.
34. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD000543.
35. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3204-12.
36. Blonski W, Buchner MA, Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:346- 57.
37. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:143-9.
38. Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, 21-23 June, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133:312-39.
39. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1587-92.
40. Holick MF. McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:619-30.
41. Holick MF. Vitamin D: a delightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:182-94.

42. Trang H, Cole DE, Rubin LA, et al. Evidence that VD₃ increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-8.
43. Nemere I, Carson F. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com* 1998; 248:442-9.
44. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)₂D₃: past, present and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1360-9.
45. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15:2579-85.
46. Bouillon R, Cameliét G, Daci E, et al. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8:13-9.
47. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, et al. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:406-11.
48. Selles J, Bellido T, Boland R. Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *J Mol Cell Cardiology* 1994; 26:1593-9.
49. Poiton JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle. *Clin Science* 1979; 57:257-63.
50. Birge SJ, Haddad JG. 25 hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56:1100-7
51. Liu PT, Stenger S, LI H, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.

52. O’Riordan JL. Rickets, from history to molecular biology, from monkeys to YACS. *J Endocrinol* 1997; 154(Suppl): S3-S13.
53. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, et al. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia. Report of 26 cases and literature review. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:287-304.
54. Menkes CJ. Clinical manifestations and etiology of osteomalacia. Up to date 1999:7.
55. Bischoff- Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:752-8.
56. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:234-9.
57. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
58. Adams JS, Hevason M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:80-90.
59. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
60. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
61. Munger KLM, Zhang S M, O’Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.

62. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
63. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
64. Gallagher JC, Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency and bone health. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2630-3.
65. Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, et al. Plasma 25 Oh hydroxyvitmin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2637-45.
66. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age. Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:187-92.
67. Hassan V, Hassan S, Seyed-Javad P, et al. Association between serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. *Med J Malaysia*. 2013; 68:34-8.
68. Limketkai BN, Bayless TM, Brant SR, et al. Lower regional and temporal ultraviolet exposure is associated with increased rates and severity of inflammatory bowel disease hospitalisation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40:508-17.
69. Does serum 25 hydroxy vitamin D level predict disease activity in ulcerative colitis patients? Shahab Dolatshahi, Elham Pishgar & Raika Jamali. 2016.
70. *PLoS One*. 2017 Jun 30; 12(6): e0179540. doi: 10.1371/journal.pone.0179540. eCollection 2017.