

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

**ANKARA'DA YAŞAYAN POSTMENOPOZAL
EV HANIMLARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE KEMİK
MİNERAL DENSİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. RABİA ALKAN

ANKARA 2010

T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANKARA'DA YAŞAYAN POSTMENOPOZAL
EV HANIMLARINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE KEMİK
MİNERAL DENSİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. RABİA ALKAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. Dr. FERİDUN KARAKURT

ANKARA 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında katkı ve yardımlarından istifade ettiğim hocam Doç. Dr. Feridun Karakurt'a ve değerli Uzman Dr. Ayşe Çarlıoğlu'na,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarım Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Başkanı Prof. Dr. F. Cansel Türkay'a, Prof. Dr. Ali Koşar'a, Prof. Dr. Osman Kaftan'a, Prof. Dr. Dinçer Fırat'a, Doç. Dr. Ali Akçay'a,

Asistanlık eğitimim boyunca birçok şeyi paylaştığımız asistan arkadaşlarıma ve Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çalışanlarına,

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Biyokimya A.B.D. doktorlarına,

Bugünlere gelmemde çok emekleri olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rabia ALKAN

Mayıs 2010, ANKARA

ÖZET

Postmenopozal kadınlarda seks hormonu düzeyi ve yaşa bağılı olarak kemik mineral dansitesinde azalma olduğu bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesini etkileyecek faktörlerin birden çok olması ve D vitamini düzeylerinin genetik, ırksal, bölgesel ve yaşam biçimi gibi birçok faktöre bağılı değişebilmesi nedeniyle postmenopozal kadınlarda D vitamini düzeyleri ile kemik mineralizasyonu arasındaki ilişki fazla anlaşılammıştır. Çalışmamızda Ankara şehir merkezinde yaşayan postmenopozal ev hanımı kadınlarda D vitamini düzeylerinin ve D vitamininin kemik mineral dansitesi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ankara'da, 2009 yılı yaz aylarında, yaş ortalaması 59.7 ± 9.2 olan 223 postmenopozal, güneşe fazla maruz kalabilecek şekilde giyinen olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların D vitamini düzeyleri, kemik mineral dansitesi, serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, iPTH, alkalin fosfataz, açlık glukozu, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ölçülmüştür. Sistolik ve diastolik tansiyon ölçümleri, günlük kalsiyum kullanımları, haftalık egzersiz miktarları, günlük güneş alma miktarları, vücut kitle indeksi, doğum sayısı, emzirme süresi, menopoz süresi kaydedilmiş ve bütün bu parametrelerin D vitamini ile ilişkisi incelenmiştir. D vitamini düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemiyle, kemik mineral dansitesi ise dual energy X-ray absorptiometry yöntemiyle sağ femur boynu ve lomber vertebra olarak anteroposterior olarak yapılmıştır. Olguların ortalama D vitamini düzeyleri 27.4 ± 21.3 ng/ml bulunmuştur. D vitamini düzeyi, kemik dansitometrik ölçümü normal saptanan grupta osteopenik ve osteoporotik gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Femur boynu dansitesi ve vertebra dansitesi arasında D vitamini düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kemik mineralizasyonunun sağlanması için D vitamini düzeyi postmenopozal kadınlarda rutin ölçülerek gerektiğinde D vitamini takviye edilmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: D vitamini, kemik mineral dansitesi, menopoz, osteoporoz, femur boynu, vertebra

ABSTRACT

It is known that bone mineral density reduces by sexual hormone levels and age in postmenopausal women. The association between vitamin D levels and bone mineralization in postmenopausal women has not been completely understood since the factors that may affect bone mineral density are multiple and vitamin D levels vary depending on many factors such as genetic, racial, regional properties and life style. In our study, it was aimed to determine the levels of vitamin D and their association with bone mineral density in postmenopausal women who were housewives and living in Ankara city center. In 2009 summertime, 223 postmenopausal cases (mean age was 59.7 ± 9.2) living in Ankara who dressed in a manner that they could be exposed to the sunlight were included in the study. Vitamin D levels, bone density, serum calcium, phosphor, magnesium, iPTH, alkaline phosphatase, fasting glucose, lipid profile and thyroid function tests were analyzed. Systolic and diastolic blood pressure measurements, daily calcium consumption, amounts of weekly exercise and daily sunshine exposure, body mass index, number of parities, duration of breastfeeding, and duration of menopause were recorded and association of these parameters with vitamin D was assessed. Vitamin D levels were analyzed with electrochemiluminescence immunoassay; bone mineral density was measured with dual energy X-ray absorptiometry method at the right femoral neck and lumbar vertebrae anteroposteriorly. The mean level of vitamin D of the cases was found to be 27.4 ± 21.3 ng/ml. Vitamin D level was found to be higher in the group with normal bone densitometry compared to the osteopenic and osteoporotic groups ($p < 0.05$). No difference was found between femur neck density and vertebral density in respect to vitamin D levels ($p > 0.05$). To ensure bone mineralization, vitamin D levels of postmenopausal women must be analyzed routinely and vitamin D must be supplemented if it is needed.

KEYWORDS: vitamin D, bone mineral density, menopause, osteoporosis, femur neck, vertebrae

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Kısaltmalar.....	.vi
Şekiller.....	.vii
Tablolar.....	.viii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. D Vitamini.....	2
2.1.1. D vitamini metabolizması.....	2
2.1.2. D vitamininin etkileri.....	3
2.1.3. D vitamini eksikliği.....	5
2.2. Menopoz ve Kemik Metabolizması.....	9
2.2.1. Menopoz.....	9
2.2.2. Menopozun sınıflandırılması.....	10
2.2.3. Menopoz fizyolojisi.....	10
2.2.4. Menopozda görülen değişiklikler.....	11
2.2.5. Kemik metabolizması.....	12
2.2.6. Menopozda kemik metabolizması değişiklikleri.....	17
2.3. Osteoporoz.....	18
2.3.1. Tanımı ve epidemiyolojisi.....	18
2.3.2. Osteoporoz patofizyolojisi.....	20
2.3.3. Osteoporoz risk faktörleri.....	21
2.3.4. Osteoporozda klinik.....	21
2.3.5. Osteoporoz tanısı.....	22
2.3.6. Osteoporoz tedavisi.....	25

2.3.6.1 . Bifosfonatlar.....	25
2.3.6.2. Kalsiyum ve D vitamini.....	26
2.3.6.3. Kalsitonin.....	26
2.3.6.4. Hormon replasman tedavisi.....	26
2.3.6.5. Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM).....	26
2.3.6.6. Paratiroid hormon.....	27
3. Gereç ve Yöntem.....	28
3.1. Araştırmanın Yapıldığı Bölge.....	28
3.2. Vaka Seçimi.....	28
3.3. Laboratuvar.....	29
3.4. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümleri.....	30
3.5. İstatistiksel Analiz.....	30
4. Bulgular.....	31
5. Tartışma.....	41
6. Sonuçlar.....	50
7. Kaynaklar.....	51

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALP	: Alkalen fosfataz
DEXA	: Dual-enerjili X ışını absorpsiyometre
D	: Kalsiferol
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
EPOS	: European Prospective Osteoporosis Study
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
GH	: Büyüme hormonu
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol
HRT	: Hormon replasman tedavisi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme hormonu-1
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme hormonu-2
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
INH	: İzoniyazid
iPTH	: intakt Paratiroid hormon
KB	: Kan basıncı
KMD	: Kemik mineral dansitesi
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol
LH	: Lüteinizan hormon
OFELY	: Os des Femmes de Lyon
OIF	: Osteoklastojenezis inhibitör faktör
OPG	: Osteoprotogerin
OPGL	: Osteoprotogerin-ligand
PG E2	: Prostaglandin E2
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand
SD	: Standart sapma
SENECA	: Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action
SERM	: Selektif östrojen reseptör modulatörleri
QUEST	: Q-shu University Exp. on Steady-State Spherical Tokamak
TG	: Trigliserid
TGF- β	: Trans-forming büyüme faktörü-beta
TNF	: Tümör nekrozu faktörü
TSH	: Tiroid stimülan hormon
UV	: Ultraviyole
VDR	: D vitamini reseptörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
25-(OH)D	: 25-hidroksikolekalsiferol (kalsidiol)
1,25-(OH)D	: 1,25 dihidroksiklokalsiferol (kalsitriol)
24,25-(OH)D	: 24,25 dihidroksi vitamin

ŞEKİLLER

- Şekil 1. Postmenopozal vakalarda farklı D vitamini düzeylerinin oranları
Şekil 2. Kemik mineral dansitesi durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri
Şekil 3. Osteoporoz durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri

TABLULAR

- Tablo 1. D vitamini eksikliği veya direncine neden olan durumlar
- Tablo 2. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı
- Tablo 3. Gıdalarda bulunan D vitamini miktarları
- Tablo 4. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri
- Tablo 5. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu etkileyen faktörler
- Tablo 6. Postmenopozal kemik rezorpsiyonunun nedenleri
- Tablo 7. Sekonder osteoporoz nedenleri
- Tablo 8. Osteoporoz için risk faktörleri.
- Tablo 9. EPOS çalışmasında kırık sıklığı
- Tablo 10. DEXA kullanım endikasyonları
- Tablo 11. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Tablo 12. D vitamin düzeyini etkileyen hastalıklar ve ilaçlar
- Tablo 13. Kemik mineral dansitesi durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri
- Tablo 14. Kemik mineral dansitesine göre D vitamini düzeyleri
- Tablo 15. D vitamini düzeylerine göre çeşitli laboratuvar incelemelerinin ortalama değerleri
- Tablo 16. Vakaların D vitamini düzeylerine göre temel özelliklerinin karşılaştırılması
- Tablo 17. Vakaların D vitamini düzeylerine göre günlük diyet alışkanlıkları

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, kemik mineralizasyonu için gerekli olup eksikliğinde osteoporoz, rikets, osteomalazi ve kemik kırıkları oluşabilmektedir. D vitamini ihtiyacı güneş ışınları etkisiyle deride sentez ve besinler yoluyla karşılanmaktadır. Diyetle alımın veya güneşe maruziyetin yetersiz olduğu durumlarda, D vitamini ihtiyacı karşılanamamakta ve bunun sonucu PTH düzeyi ve osteoklastik aktivite artmakta, kemik mineralizasyonu bozulmaktadır. D vitamini düzeyleri genetik, irksal, bölgesel ve yaşam biçimine göre farklılık göstermektedir.

Menopoz sonrası kadının kemik mineral dansitesinin korunması, fiziksel yaşantısını iyilik halinde geçirmesini sağlamaktadır. Postmenopozal kadınlarda, fizyolojik olarak hem östrojen hormonu düzeyinin azalması, hem de yaşa bağlı kemik mineral dansitesinde azalma olmaktadır. Postmenopozal kadınlarda kemik sağlığını etkileyebilecek faktörlerin birden fazla olması nedeniyle, D vitamini düzeyleri ve kemik sağlığı arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi zordur. Bu nedenle literatürde postmenopozal kadınlarda kemik dansitesinin korunması için gerekli olan D vitamini düzeyleri hakkında görüş birliği yoktur. Araştırmamızda Ankara şehir merkezinde yaşayan, ev hanımı, menopoz sonrası kadınlarda D vitamini düzeyini ve D vitamininin kemik mineral dansitesi ile arasındaki ilişkiyi belirlemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

D vitamini, 27 karbonlu sterol yapıda bir hormondur. Esas olarak intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor regülasyonunda rol oynamaktadır. D vitamini terimi ergokalsiferol (D2) ve kolekalsiferolu (D3) kapsar. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol birbirlerinden yan zincir yapılarındaki farklılık nedeniyle ayrılırlar (1).

2.1.1. D vitamini metabolizması

İnsanda D vitamini kaynağının %90'ı deride sentez şeklinde, az bir kısmı ise gıdalarla alım şeklindedir (2). Ergokalsiferol (D2), bitkilerde ergosterolden sentezlenir. Kolekalsiferol (D3) ise UV ışınlarının etkisiyle deride 7-dihidroksikolesterolden oluşur. Deride sentezlenen D3 vitamini yağ dokusunda depolanarak kana yavaş geçer. Kana sürekli bir salınım olduğundan güneş ışığına aralıklı maruziyette bile plazma D vitamini düzeyi korunur. Obezlerde D3 vitamini depolarının fazla olması nedeniyle zayıflara göre mevsimsel değişim daha azdır (3). Bununla birlikte obezlerde yağ dokuda depolanma nedeniyle zayıflara göre D3 vitamininin kalsidirole dönüşümü daha düşüktür. Bunun sonucu serum PTH düzeyleri daha fazladır.

Gıdalarla alınan D vitamininin % 75'i safra tuzları aracılığıyla ince barsaktan emilir. Emilim sonrası sistemik dolaşıma geçerek bir taşıyıcı protein tarafından karaciğere taşınır.

Besinlerle alınan D2 ve deride sentezlenen D3 karaciğer tarafından alınarak 25-hidroksilasyona uğrayarak kalsidirole dönüşür. Kalsidiolün bir kısmı

kana salınırken, bir kısmı ise karaciğerde 24-hidroksilasyona uğrayarak inaktive olur. Kana salınan kalsidiol, böbreklerde 1-alfa-hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferole (kalsitriol) dönüşür. PTH, böbrekte 1-alfa-hidroksilasyonu katalize eden 1-alfa-hidroksilaz enzimini katalize eder. Östrojen, insülin, prolaktin ve büyüme hormonu da bu dönüşümü artırır. 25-C atomunun hidroksilasyonu sıkı bir metabolik regülasyonla gerçekleşir. 25-(OH)D (kalsidiol) vücuttaki hem D2 ve hem de D3 vitamini düzeyini yansıtmaması ve yarı ömrünün uzun (yaklaşık 15 gün) olması nedeniyle kanda D vitamini düzeyinin en doğru göstergesidir (4). 1,25-(OH)D'nin yarı ömrü ise 1-3 gündür.

2.1.2. D vitamininin etkileri

D vitamini gastrointestinal sistem, böbrek ve kemikler üzerine etki eder. 1,25-(OH)D₃, barsaktan kalsiyum, fosfor ve magnezyum emilimini arttırmaktadır. Kalsiyum emilimi calbindin-D adı verilen, barsak mukozasında bulunan kalsiyum bağlayıcı bir protein aracılığıyla olmaktadır (2). İntestinal fosfor emilimi D vitaminine daha az bağımlıdır. Buna rağmen D vitamini eksikliğinde serum PTH düzeyi artarak fosforun renal emilimini azaltır. D vitamini eksikliğinde gelişen hipofosfateminin nedeni artmış PTH düzeyleridir.

D vitamini kemiklerde osteoblast ve osteoklast oluşumunu arttırmaktadır. Normal bir insanda osteoblast fonksiyonunda kısmen rol oynamaktadır fakat osteoklast fonksiyonunu değiştirmemektedir. D vitamini, osteoblastların osteokalsin üretimini artırır. Osteokalsin kemik mineralizasyonunda önemli rol oynamaktadır. D vitamini mineralizasyonda rol alan ALP yapımını da arttırmaktadır.

D vitamini, serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde artışa neden olmaktadır. İntestinal kalsiyum emiliminin azaldığı durumlarda 1,25-(OH)D vitamini osteoklastların aktivitesini arttırarak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Hipokalsemi ve buna sekonder PTH artışı kalsitriol sentezini uyarır.

Kalsitriol hücrelerde proliferasyonu inhibe ve diferansiyasyonu aktive etmektedir (5). Bu etkisini normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde göstermektedir. Solid tümörlerde ve lösemilerde bazı hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmektedir. D vitamini reseptör polimorfizmi ile tüberküloz, psöriazis, Alzheimer, multiple skleroz, meme kanseri, prostat kanseri ve kolon kanseri arasında ilişki tespit edilmiştir (6-9).

D vitamini miyokard kasılmasını ve insülin sentezini arttırmaktadır . D vitamini eksikliğinde insülin rezistansında ve diyabet riskinde artış saptanmıştır . Bir çalışmada hipertansiyonlu hastaların 3 ay boyunca güneş ışığına maruz bırakılması sonucu 25-(OH)D düzeyi %180 oranında artmış ve sistolik, distolik kan basıncında 6 mmHg azalma görülmüştür . D vitamini eksikliğinde kalp yetmezliğinde de artış saptanmıştır .

B lenfositlerin immunglobulin sentezini ve T hepler hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bu immunregülatör etki D vitamininin otoimmün hastalıklarda kullanımını gündeme getirmiştir (10). Ayrıca D vitamininin nötrofil ve makrofajların fagositoz fonksiyonunu bozduğu yönünde çalışmalar vardır .

D vitamininin beyin ve mental fonksiyonların gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. D vitamin eksikliğinde depresyon sıklığında artış saptanmıştır .

2.1.3. D vitamini eksikliği

Prematür doğum, pigmente cilt, güneş ışığına yetersiz maruziyet, cilt yaşının fazla olması, obesite, yetersiz alım, malabsorbsiyon, ilaç kullanımı gibi faktörler D vitamini eksikliği için risk faktörleridir (4, 11).

Siyah ırkta ultraviyole ışınların ciltten geçişi daha az olması nedeniyle ciltte D vitamini üretimi düşüktür. Bu nedenle siyah ırkta D vitamini eksikliği daha fazla görülmektedir. Koyu tenlilerde yüz, eller ve kollara veya kollar ve bacaklara haftada 2-3 kez 10-15 dakika, açık tenlilerde ise 5-10 dakika güneş maruziyeti önerilmektedir (12). Boston'da sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada, D vitamin düzeyi <15 ng/ml saptanan olgu sayısı, siyahlarda beyazlara göre 6 kat fazla saptanmıştır (13, 14).

D vitamini ihtiyacının önemli bir kısmı, deride UV ışınlarının etkisiyle sentezi sonucu karşılanır. Bu nedenle güneşe yetersiz maruz kalanlarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. Güneş maruziyetini bölgenin bulunduğu enlem, hava kirliliği, mevsim ve giyim tarzı etkilemektedir. Ekvatora yakın bölgelere güneş ışınları dik geldiği için D vitamin eksikliği daha az görülmektedir. Avrupa ülkelerinde yaşayanlarda coğrafi konum nedeniyle D vitamini düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (15). Yaz mevsiminde güneş maruziyeti fazla olmaktadır. Sekiz faktörlü güneş koruyucu krem de UV etkisini %95 önlemektedir .

Yaşlanmayla birlikte cildin D vitamini sentez kapasitesi azalmaktadır. Bu nedenle D vitamini eksikliği yaşlılarda daha sık görülmektedir.

Fenobarbital, fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar hepatic sitokrom p450 enzim aktivitesini arttırarak 25-(OH)D3'ün daha az aktif metabolite dönüşümünü arttırır.

Gebelikte ve laktasyonda D vitamini düzeylerinde önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Gebelikte D vitamini eksikliği anneden çok bebeği etkilemektedir. Laktasyonda D vitamini ihtiyacı artmamaktadır

Tablo 1. D vitamini eksikliği veya direncine neden olan durumlar

Deride sentez eksikliği	D vitamini bağımlı rikets
Diyet ile yetersiz alım	X'e bağlı hipofosfatemik rikets
Malabsorbsiyon	Kalıtımsal 25 hidroksilasyon defekti
Karaciğer hastalığı	İzoniyazid
Böbrek yetmezliği	Ketokonazol
	Fenitoin

D vitamini eksikliği sonucu gelişen iskelet mineralizasyon bozukluğuna çocukta rikets, erişkinde osteomalazi adı verilir. Erişkinde kemik yapımı azaldığından osteomalazi kemik yapılanmasının fazla olduğu trabeküler kemiği daha fazla etkilemektedir.

D vitamini eksikliği sonucu serum kalsiyum seviyesi düşerek PTH salınımı artar. Artan PTH, kemikten kalsiyum serbestleştirir ve böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Böylelikle serum kalsiyum seviyesi normal sınırlarda tutulmuş olur. Tedavi edilmemiş geç D vitamini eksikliğinde gelişen hipokalsemi sonucu artan PTH, fosforun renal atılımını arttırarak hipofosfotemi gelişmesine neden olur.

D vitamini düzeyi 30 ng/ml altına düştüğünde barsaktan kalsiyum emilimi önemli derecede azalır (2, 16). D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kalsiyum düşüklüğü, osteoid dokuda mineralizasyon bozukluğu yaparak kemik ağrısı ve kırıklara yola açar. Osteomalazide yaygın veya izole kemik ağrısı olabilir. Sternum veya anterior tibia üzerine hafif bastırıldığında kemik ağrısı olması

osteomalaziye düşündürür. Hipokalsemiye bağı tetani, kol ve bacak ağrıları görülebilir.

İskelet kaslarında D vitamin reseptörleri bulunmaktadır ve fonksiyon görmeleri için D vitaminine ihtiyaç vardır. D vitamini eksikliği sonucu kas güçsüzlüğü ve halsizlik olabilir. Bir çalışmada 25-(OH)D vitamini düzeyinin 4 ng/ml'den 16 ng/ml'e çıkarılması durumunda proksimal kas gücünde artış saptanmıştır. 40 ng/ml üzerinde ise kas gücü maksimum olur. Kas gücü azalmasına bağı düşme ve kırık riski artmaktadır.

D vitamininin immün sisteme etkisi nedeniyle eksikliğinde enfeksiyona eğilim görülür.

Osteomalazide radyolojik olarak arter pulsasyonunun mekanik etkisinden dolayı kemik erozyonları görülebilir. Bunlara yalancı fraktür ya da 'milkman fraktürü' denir ve osteomalazinin spesifik bulgusudur. Sekonder hiperparatiroidizm sonucu falanks ve metakarpallerde subperiostal rezorbsiyonlar görülebilir.

D vitamini eksikliğinde gelişen sekonder hiperparatiroidizm osteoporoz ve kırık gelişme riskini de arttırmaktadır.

D vitamini eksikliği veya optimal seviyesini tanımlayan D vitamini seviyeleri için ortak bir konsensus bildirilmemektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalar 10 ng/ml'nin altındaki değerleri aşık D vitamini eksikliği olarak tanımlamaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm gelişiminin, kemik döngüsünün artmasının ve kemik mineral kaybının önlenmesi için gerekli en düşük D vitamini düzeyi 20 ng/ml olarak saptanmış ve bu düzeyin altındaki değerler ise D vitamini eksikliği kabul edilmiştir. 30 ng/ml'nin üzerindeki D vitamini düzeylerinde ise maksimum

kalsiyum Emilimi ve optimal sağlık sağlanabilmiş ve bu düzey optimal D vitamini düzeyi kabul edilmiştir. 30 ng/ml'nin altındaki düzeyler ise suboptimal D vitamini düzeyi kabul edilmiştir (17-20).

D vitamininin önemli bir kısmının deride sentezlenmesi nedeniyle günlük alınması gereken D vitamini düzeyleri hakkında görüş birliği yoktur. Yeterli miktarda güneş alan kişilerde günlük ortalama alması nerilen D vitamini miktarı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Günlük alınması gereken D vitamini miktarı

Yaş	Onerilen miktar
0-12 ay	200 IU
1-18 yaş	400 IU
19-50 yaş	200 IU
51-70 yaş	400 IU
>70 yaş	600 IU
Gebe bayanlar	200-400 IU
Emziren bayanlar	200 IU
Anne sütü alan ocuklar	200 IU

Postmenopozal kadınlarda 18 gr D vitamini tedavisi ile total kemik fraktürlerinde %32, femur başı fraktürlerinde %50 azalma sağlanır . Günlük 800 IU zerinde D vitamini kullanımında (plaseboya göre) kalça kırıklarında %26, nonvertebral kırıklarda %23 azalma olduğu tespit edilmiştir. Diğer alışmalarda 400 IU D vitamini kullanımında koruyucu etki gösterilmemiştir (2, 13). Birçok alışmada D vitamini tedavisinin kalsiyum ile birlikte alınmadığı durumlarda kas gücünün düzelmediği gösterilmiştir (6).

D2 ve D3 vitamininin tedavi amaçlı kullanılan formları vardır. Oral D3 vitamini alımı, oral D2 vitamini alımına göre %70 daha fazla serum kalsidiol düzeyi sağlamaktadır (21). Birçok ülkede gıdalara D vitamini eklenmektedir.

D vitamini en çok balık yağı, yumurta, karaciğer ve süt ürünlerinde bulunur.

D vitamininin aşırı miktarda alımı toksik etki yaptığından gelişigüzel alınmamalıdır.

Tablo 3. Gıdalarda bulunan D vitamini miktarları

	D vitamini miktarı (IU/100 gr)
Anne sütü	10
İnek sütü	0,3-4
Peynir	12
Karaciğer	20-40
Tereyağı	35
Yumurta sarısı	20-100
Sardalya	1800
Karides	150
Uskumru	400
Som	220-440

2.2. Menopoz ve Kemik Metabolizması

2.2.1. Menopoz

Menopoz kelimesi, Yunanca 'mens' (ay) ve 'pause' (durmak) sözcüklerinden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre menopoz, menstruasyonun over aktivite kaybına bağlı olarak kesilmesidir. Menopoz, teşhisi üzerinden 1 yıl geçtikten sonra konulabilen, en son adet kanamasının ismidir (22).

Menopoz yaşı, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 51'dir (23). Türkiye'de ise menopoz yaşı Türk Menopoz Derneği tarafından 2002 yılında ülke genelindeki çeşitli merkezlerden toplanan verilere göre 46,7 olarak bildirilmiştir (24).

Devlet İstatistik Enstitüsü'nün nüfus öngörülerine göre ortalama yaşam süresi 73 yıldır ve kadın nüfusunun 1/5'i menopoz sonrası dönemdedir (25).

2.2.2. Menopozun sınıflandırılması

Menopoz, 2 sınıfta tanımlanmıştır (26)

Fizyolojik menopoz: Foliküllerin tükenmesiyle ortaya çıkan menopozdur. Fizyolojik menopoz 40 yaşın altında gelişmişse 'prematüre menopoz' ya da 'prematüre over yetmezliği' adını alır ve bu fizyolojik menopozlu kadınların % 1-4'ünde görülür. Bu durumun etyolojisi, idiyopatik (en sık), familial, otoimmün hastalıklar, radyasyon, kemoterapi, enfeksiyon, hipotiroidizm, kürtaj ve düşükler olarak sayılabilir. Kesin bir sonuca varılmamakla birlikte, genetik olarak X kromozomu delesyonu da fizyolojik menopoz etyolojisinde sorumlu tutulmaktadır (27).

Cerrahi menopoz: Overlerin çeşitli nedenlerle cerrahi olarak alınması sonucu gelişen menopoz olarak tanımlanır.

2.2.3. Menopoz fizyolojisi

20. haftada dişi fetusta 6-7 milyon oogonyum vardır. Bunlardan primordiyal foliküller gelişir. Dişi fetusun hipofiz bezi nden FSH (folikül stimüle edici hormon) ve LH (lüteinizan hormon) salgılayarak over foliküllerinin maturasyonu ve dejenerasyonu gerçekleşir. Böylece yenidoğan bir bebeğin overlerindeki folikül sayısı 1-2 milyona düşer. Pubertede ise bu oran 400.000'e geriler. Üreme çağı boyunca yaklaşık 400 folikül FSH etkisi ile ovulasyonla atılırken, bir miktar folikül atreziye uğrar. 40 yaş civarında folikül sayısı 8000'e düşer ve anovulatuvar düzensiz sikluslar başlar. Bu düzensiz siklusların nedeni, kalan over foliküllerinin birbiri ile uyumsuz maturasyonudur. Atrezi sonucunda over folikülünden östrojen hormonu sentezi azalır (22). Premenopozal dönemde

hakim olan östrojen hormonu östradiol iken postmenopozal dönemde östrondur. Östradiol, östrondan 10 kat daha fazla etkilidir . Östrojen salgısının giderek azalması ve bitmesi sonucunda foliküllerin gelişmesini sağlayan FSH ve LH seviyelerinde yükselme görülür. 40 mIU/ml'den yüksek FSH düzeyi kadının menopoza ulaştığını gösterir (22). İnhibin overyan foliküllerden salgılanır ve folikül durumunu gösteren en önemli belirteçtir. İnhibin düzeyi, 35 yaş civarı azalmaya başlar. Postmenopozal dönemde gonadotropinleri baskılamadaki yetersizliğin ana sebebi inhibin düzeyinin azalmasıdır (27). Menopozdan 1-3 yıl sonra FSH ve LH değerleri en yüksek seviyelerine ulaşır ve sonra yavaş yavaş azalarak en alt seviyeye iner. FSH'ın yarılanma ömrü (4 saat), LH'inkinden (30 dakika) daha uzun olduğu için, FSH daha sonra azalmaya başlar ve LH'dan hafifçe yüksek düzeylerde seyreder (27). Cerrahi menopozda ise serum FSH ve LH değerleri, postmenopozal düzeylere 1 ay sonra ulaşır .

2.2.4. Menopozda görülen değişiklikler

Bu dönemde östrojen azalması sonucu sistemik değişiklikler oluşur (28). Menopozda kadınların %70-80'inde semptom ve bulgular ortaya çıkar. Şikayetlerin derecesi; kadının yaşı, östradiol azalma hızı, vücut yağ durumu ve semptomları algılama durumu gibi faktörlere göre değişmektedir. Erken dönemde ateş basması, çarpıntı, terleme, baş ağrısı, yüz kızarması gibi vazomotor semptomlar, dikkat eksikliği, unutkanlık, depresyon, kas ağrıları, vajinal atrofi, üretra atrofisi görülür. Uzun dönemde ise osteoporoz, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve kanser görülme sıklığı artmıştır (29).

2.2.5. Kemik metabolizması

Puberte döneminde seks hormonlarının artmasıyla birlikte büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) etkinliği artmaktadır. IGF-1 ve IGF-2 osteoblast yapımı ve farklılaşmasında etkili olarak kemik yapımında rol almaktadır. GH ise renal aktif D vitamini sentezini artırarak barsaklardan kalsiyum emilimini artırmakta ve böylece kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadır. GH eksikliği ve GH direnci olan vakalarda özellikle pubertal dönemde kemik kütlelerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Dinamik bir metabolizmaya sahip olan kemik dokusu 18-35 yaşları arasında doruk kemik kitlesi olarak tanımlanan en yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır.

İskelet maturasyonu tamamlandıktan sonra kemik üzerine binen mekanik strese adaptasyon için kortikal ve trabeküler kemikte eski kemiğin yerini yeni kemiğin alması ile sonuçlanan bir süreç gerçekleşir. Buna remodelling adı verilir. Remodelling hayat boyu devam eder. Mikrofraktürlerin tamiri ve mineralizasyonun devamlılığı için gereklidir. Remodelling periost, endost, haversian kanalı ve trabeküler yüzeylerde gerçekleşir (30).

Kemiğin yeniden yapılanması aktivasyon, rezorpsiyon, reversal, formasyon fazından oluşur. Kemik yüzeyindeki osteoblastlar tarafından sentezlenen nötral proteazlar, kemik dokusu ile yüzeyel hücreler arasında bulunan mineralize olmamış osteoidi rezorbe ederler. Bununla birlikte PTH, 1,25-(OH)D3 ve prostoglandin E uyarısına cevap olarak yüzeydeki osteoblastlar kontrakte olur, mineralize matriks açığa çıkar ve aktivasyon süreci başlar. Osteoklast prekürsörleri açığa çıkan matrikse yapışarak aktif hale gelirler. Aktive olan

osteoklastlar temasta buldukları yüzeyin 2-3 kat daha fazla kemik yüzeyini rezorbe ederler. Rezorpsiyon 2-4 hafta kadar sürer. Rezorpsiyon belli bir derinliğe ulaştınca kollajenden fakir, proteoglikan ve glikoproteinden zengin madde depolanması olur. Son olarak çeşitli hormonların ve büyüme faktörlerinin etkisiyle osteoblastlar, farklılaşarak osteoid dokusunu sentezlerler. Yeni oluşan osteoid dokunun mineralizasyonu ile remodelling tamamlanmış olur (30).

Kemik kitlesinin korunması yıkılan eski kemik ile yapılan yeni kemiğin birbirleriyle dengede olmasıyla mümkündür. Osteoklast aktivitesi yüksek, rezorpsiyon alan sayısı artmış ise veya osteoblast fonksiyonu yetersiz, osteoid sentezi azalmış ve rezorpsiyon kavitesi yeterince doldurulamıyorsa kemik dengesi negatif yönde bozulur ve kemik kitlesinde kayıp oluşur. Kemik yapım ve yıkımının biyokimyasal belirteçleri osteoporoz tedavi etkinliği, kemik kayıp hızı ve kırık riski hakkında bilgi vermektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri

	Yapım belirteçleri	Yıkım belirteçleri
Serum	Kemik alkale fosfataz Total alkale fosfataz Osteokalsin Prokollajen tip-1 C-propeptid Prokolajen tip-2 N-propeptid	Tartarat rezistan asit fosfataz Piridinolin Deoksipiridinolin Kalsiyum N-terminal telopeptid çapraz bağları C-terminal telopeptid çapraz bağları
İdrar		Hidroksiprolin Piridinolin Deoksipiridinolin Kalsiyum N-terminal telopeptid çapraz bağları C-terminal telopeptid çapraz bağları

TNF α , TNF β , GM-CSF, IL-1,3,4,6,8,11 kemik yapım ve yıkımında rol oynayan sitokinlerdir (31). Tümör nekrozis faktör (TNF) ve TNF üyelerine ait bazı peptidler osteoblastlar tarafından sentez edilirler. Bunlar osteoprotegerin (OPG)/osteoklastojenezis inhibitör faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL, RANKL)/osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Bu durum kemik formasyonu ve yıkımının bir denge halinde işlev görmesini sağlamaktadır. Bir başka deyişle OPG, osteoklastojenezisi inhibe ederken, OPGL (RANKL) stimüle etmektedir. Yani,

dengeinin OPGL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır (32).

Bir sistemik hormon olan PTH, etkisini osteoblastlar üzerinden gerçekleştirir ve osteoblastlardan kollajenaz sentez ve salgısını uyarır, osteoklast farklılaşmasını etkiler, osteoklastların kemik matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur. Paratiroid hormon, aralıklı verildiğinde olasılıkla lokal IGF-1 ve IGF-2 oluşturarak kemik oluşumunu uyarır; devamlı verildiğinde ise kemik rezorpsiyonuna neden olur.

1,25-(OH)D3 (kalsitriol) ve tiroid hormonları, kemik üzerine PTH gibi bifazik etkiye sahiptirler. Esas görevi barsaklardan Ca Emilimini sağlamak olan D vitamini ise osteoklastojenezisi uyarmak suretiyle kemik yıkımına katkıda bulunur ve *invivo* olarak osteoblastlardan osteokalsin yapımını artırır. Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyon ve formasyonunu artırır. Bazı hipertirodizimli vakalarda artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik dokuda kayıp meydana gelmektedir. PTH, D vitamini ve tiroid hormonları kemik rezorpsiyonunu OPGL (RANKL) ekspresyonunu artırarak ve bazı vakalarda OPG'yi inhibe ederek göstermektedirler.

Yetişkin bir insan vücudunda ortalama 1-2 kg kalsiyum vardır ve bunun %98'i iskelet sisteminde bulunmaktadır. Normal erişkinde ekstrasellüler sıvıdan kemiğe ve kemikten ekstrasellüler sıvıya geçen kalsiyum miktarı 8 mg/kg/gün'dür. Kalsiyum dengesinin devam ettirilebilmesi, barsak absorpsiyonuna bağlıdır. Barsaktan absorpsiyonu ise PTH sekonder etkisiyle 1,25-(OH)D tarafından gerçekleştirir

Östrojen ise sistemik rezorpsiyon inhibitörüdür. Östrojen, rezorpsiyonu uyarıcı sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF-alfa) açığa çıkmasını inhibe eder, osteoblast ve stromal hücrelerden OPG üretimini düzenler, OPGL üzerinden osteoklastojenezi baskılar. Fibroblast büyüme faktörünü ise stimüle eder. Östrojen eksikliğinde bu sitokinlerin yapımı artarak osteoklast oluşumu aktive olur. Östrojen, intestinal kalsiyum emilimini artırır, D vitamini ve kalsiyumun böbrek tutulumunu artırır. Postmenopozal osteoporozda, östrojen eksikliği sonucu ortaya çıkan kemik kaybı vardır. Östrojen eksikliğinde PTH'a kemik duyarlılığı artmakta ve kemikten daha fazla kalsiyum mobilize olmaktadır. Bunun sonucu oluşan hiperkalsemiye cevap olarak D vitamini düzeyi ve barsaktan kalsiyum emilimi azalır (27). Östrojen eksikliğinde kemik dokuda IGF-1 konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmıştır. Bu yetersizlikler östrojen eklenmesi ile ortadan kalkabilmektedir.

Progesteron ve androjenler de kemik formasyonunu artırır. Androjen eksikliğinde östrojen eksikliğinde olduğu gibi artmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik kaybı oluşmaktadır (32). Kalsitonin ise osteoklast aktivitesini inhibe ederek rezorpsiyonu geçici olarak inhibe eder.

KMD ile D vitamini reseptör gen polimorfizmi ve kollajen tip 1 alfa gen polimorfizmi arasındaki ilişkileri irdeleyen çalışmalar yapılmıştır. Kollajen tip 1 alfa gen polimorfizmi ile düşük kemik kütlesi ve kırık riski arasında D vitamini reseptör gen polimorfizmine göre daha anlamlı bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Genetiğin kemik kütlesi üzerine etkisi yaşla birlikte azalmaktadır.

Tablo 5. Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunu etkileyen faktörler

Yaş, cinsiyet Genetik Vücut yapısı (ince, narin yapıllı olma) Paratiroid hormon <input type="checkbox"/> 1,25(OH)2D3 <input type="checkbox"/> Kalsitonin <input type="checkbox"/> İnsulin <input type="checkbox"/> Büyüme hormonu <input type="checkbox"/> Seks hormonları <input type="checkbox"/> Tiroid hormonları <input type="checkbox"/>	Büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) PG-E2 Glukokortikoidler Sitokinler <input type="checkbox"/> Kemik proteinleri <input type="checkbox"/> Osteokalsin <input type="checkbox"/> Osteonektin <input type="checkbox"/> Kalsiyum, fosfat, flor, magnezyum İlaçlar Sigara, alkol
--	--

2.2.6. Menopozda kemik metabolizması değişiklikleri

Postmenopozal dönemde hem yaşlanma hem de östrojen kaybı aşırı osteoklastik aktiviteye yol açmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte kemikten kalsiyum kaybında artış ve intestinal kalsiyum emiliminde azalma görülür (33).

Östrojen eksikliğinde kemik rezorpsiyonunu uyarıcı sitokinlerin yapımı artarak osteoklast oluşumu aktive olur. Menopoz sonrası östrojen eksikliğine bağlı kemiğin paratiroid hormona duyarlılığı artmıştır ve paratiroid hormonun rezorptif etkisi belirgin hale gelmiştir. Bunun sonucu oluşan hiperkalsemiye cevap olarak D vitamini düzeyi ve barsaktan kalsiyum emilimi azalmıştır(27). Östrojen eksikliğinde kemik dokuda IGF-1 konsantrasyonlarında da azalma olduğu saptanmıştır.

Menopoz sonrası osteoporozda trabeküler ve kortikal kemik kaybında belirgin farklılık vardır. En fazla kayıp trabeküler kemiğin yoğun olduğu vertebralardan olmaktadır. Postmenopozal dönemde, ilk yıllarda kemik kaybı çok hızlı olup daha sonra yavaşlar. Bu dönemde tedaviye ne kadar erken

başlanırsa o kadar çok kemik kitlesi korunmaktadır. Doğal menopoz sonrası yıllık kemik kaybı ilk 6 yılda %3,9 ve daha sonraki yıllarda ise %1-2'dir. Buna göre 80 yaşında iskelet kitlesinin %30-50'si kaybolmaktadır (34).

Osteoporozun en iyi tedavisi profilaktik tedavidir. Östrojen tedavisi de osteoporozu stabilize eder. Östrojen ve kalsiyum tedavisi vertebral kompresyon kırıklarında %80 azalma sağlar. Yine östrojen tedavisi kol ve kalça kırıklarında %60 oranında azalma sağlamaktadır .

Tablo 6. Postmenopozal kemik rezorpsiyonunun nedenleri

- | |
|---|
| <p>Serum 1,25-(OH)D3 düzeyi azalması
<input type="checkbox"/> Kalsiyumun barsaktan emiliminin azalması
<input type="checkbox"/> IL-1 ve IL-6 düzeyi artması
TNF düzeyi artması
İdrarda kalsiyum atılımının artması
Sekonder hiperparatiroidemi gelişimi
<input type="checkbox"/> IGF-1, IGF-2 ve TGF-β düzeylerinde azalma</p> |
|---|

2.3. Osteoporoz

2.3.1. Tanımı ve epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından osteoporoz, kemik kitlesinde ve kemik dokusunun mikroyapısında bozulma sonucu kemik kırık riskinde artış ile karakterize epidemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (35). Osteoporoz prevalansı 50-59 yaş arası kadınlarda % 40-55, 60-69 yaş arası kadınlarda %75, 70 yaş ve üzeri kadınlarda %85-90 olarak belirtilmiştir (36). ABD'de osteoporozla bağlı yılda 1,3 milyon kırık görülmektedir. Bunların 700.000'ini omurga ve 300.000'ini kalça kırıkları oluşturmaktadır (37).

Osteoporoz primer (%95 sıklıkla) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporoz ise idyopatik, postmenopozal ve senil osteoporoz olmak üzere 3 grupta incelenir .

Postmenopozal osteoporoz, 50-75 yaş arası kadınlarda görülen, trabeküler kaybın ve vertebra-radius kırıklarının ön planda olduğu osteoporoz tipidir. Östrojen eksikliği ana nedenidir. Parathormon ve buna bağlı 1,25-(OH)D vitamini sıklıkla düşüktür. Kemik kaybı menopoz sonrası ilk 4 yıl daha fazladır.

Senil osteoporoz 75 yaşından sonra görülen (38), kadın ve erkekte sıklığı aynı olan osteoporoz tipidir. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı mevcut olup pelvik, femur boynu kırıkları sık görülmektedir. Ana sebebi D vitamini düzeyi azalmasına bağlı sekonder hiperparatiroidizm ve yaşa bağlı azalmış osteoblast aktivitesidir. Ayrıca hücrel yaşlanma, sitokinlere hücrel yanıt azalması, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü azalması da senil osteoporoz patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

Tablo 7. Sekonder osteoporoz nedenleri

1.Endokrin nedenler Hipertiroidi Diabetes mellitus Hiperparatiroidi Hipogonadizm Cushing hastalığı Over agenezisi İdyopatik hiperkalsiüri	5.İlaçlar Heparin Glukokortikoidler Antikonvülsanlar Methotrexat Antiasitler Tiroid hormonu Kemoterapotikler
2.Gastrointestinal sistem nedenleri Malabzorbsiyon Malnütrisyon Kronik karaciğer hastalığı	6.Diyet Azalmış kalsiyum alımı Artmış protein tüketimi
3.Malign hastalıklar Multiple myelom Myeloproliferatif hastalıklar İmmobilizasyon	7.Diğer Alkol Sigara Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Kronik böbrek hastalığı C vitamini eksikliği
4.Bağ doku hastalıkları Romatoid artrit Ehler Danlos sendromu Osteogenezis imperfekta Marfan sendromu	

2.3.2. Osteoporoz patofizyolojisi

Yaşam boyunca kemikte sürekli bir yapım ve yıkım vardır. Osteoporoz yıkımın artması ve yapımın azalması sonucu meydana gelir. Kadınlarda kemik kaybı erkeklere göre daha erken başlar ve daha hızlı seyreder (39). Menopozun ilk yılları kemik kaybının en hızlı olduğu dönemdir.

Osteoporoz patofizyolojisinde önemli diğer bir faktör, kemik doruk kitlesinin düşük olmasıdır. Kemik doruk kitlesi, artan yaşla birlikte erişilen en yüksek kemik kitlesidir. Kemik doruk kitlesine erişme yaşı 18-35 arasındadır. Kadınlar daha düşük kemik doruk kitlesine sahip olurlar. Bu nedenle erkeklere göre osteoporoz ve kırık riski daha fazladır. GH ve IGF-1 iskelet büyümesinin majör

belirleyicisidir. GH ve IGF-1 düzeylerinde azalma ile osteoporoz arasında ilişki bildirilmiştir.

D vitamini reseptör (VDR) geni, kollajen tip 1 alfa geni, interlökin-6 geni ve östrojen geni ile osteoporoz patolojisi arasında ilişki saptanmıştır (40).

2.3.3. Osteoporoz risk faktörleri

Risk faktörlerinin bilinmesi komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Sigara, alkol, immobilizasyon, genetik, östrojen eksikliği önemli risk faktörleridir (41). Aşırı kahve tüketimi ve proteinden zengin diyet kalsiyumun idrarla atılımını artırarak osteoporoz riskini arttırmaktadır.

Obezite, multiparite, uzun süre oral kontraseptif kullanımı ve siyah ırk koruyucu faktörlerdendir. Obez kişilerde artan plazma leptin düzeyinin kemik yoğunluğu artışında rol oynadığı düşünülmektedir (42).

Tablo 8. Osteoporoz için risk faktörleri

Kadın cinsiyet İleri yaş Beyaz ırk Aile hikayesi Düşük kilo Sigara Alkol İmmobilite Nulliparite	Erken menopoz Geç menarş Kalsiyumdan fakir diyet Anoreksia Nervosa Çölyak Hastalığı Hipertiroidi Hiperparatiroidizm Diyabetes Mellitus Cushing Sendromu	Hiperprolaktinemi Akromegali Turner Sendromu Romatoid Artrit Lityum Siklosporin Heparin Coumadin Antikonvülsanlar
---	---	---

2.3.4. Osteoporozda klinik

Osteoporoz, kırık olmadan önce sessiz seyreden bir hastalıktır. Kırık sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Kırık sonucu ağrı ve boy kısalması olur. Kırık olmaksızın da vertebra boyu kısalmasına bağlı boy kısalığı görülebilir. Kırığın en sık olduğu kemikler distal radius, lumbal vertebra, proksimal femur ve torasik

vertebradır. Kırığa bağlı pulmoner emboli ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da görülebilir. Bu komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi artırır (43).

50 yaş üzeri beyaz ırktan kadınların %50'sinde, erkeklerin %20'sinde kırık gelişme riski beklenmektedir (44).

EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)'da Avrupa'nın 3 ülkesinden 50-79 yaş arası 17.387 kişi 3 yıl takip edilmiş ve kırık sıklığı belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre kadınlarda erkeklere göre kırık sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Tablo 9. EPOS çalışmasında kırık sıklığı (‰)

	Erkek	Kadın
Kalça kırığı	0,8	1,3
Ön kol kırığı	1,7	7,3
Humerus kırığı	0,7	2
Diğer kırıklar	4	8,4
Total	7,3	19

Kırıkların çoğunluğu düşme sonucu, %5'i ise spontan gelişir. Geçirilmiş kırık ikinci bir kırık riskini arttırmaktadır. Kalça kırığı mortalite ve morbiditesi en yüksek kırıktır ve insidansı yaşla birlikte artar. Kadınlarda 80 yaşına kadar kalça kırığı geçirme riski %15, erkeklerde %5'tir. Sıklıkla düşme sonucu olur.

Vertebra kırığı ise sıklıkla asemptomatik olup T8, T12, L1 seviyelerinde görülür. Genellikle ağır yük kaldırma sonucu gelişir ve tanısı tesadüfen konulur.

2.3.5. Osteoporoz tanısı

Kemik yoğunluğu, kemik fizyolojik ve patolojik durumunun değerlendirilmesinde önemli bir göstergedir. Bu nedenle çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar konvansiyonel iskelet radyografisi, kantitatif ultrasonogram ve kantitatif bilgisayar tomografidir. Fakat bu yöntemler pahalı olmaları veya yetersiz bilgi vermeleri nedeniyle rutin kullanıma girmemişlerdir (45). Günümüzde kemik

mineral yoğunluğunun belirlenmesinde en çok kullanılan yöntem dual-enerji X ışını absorpsiyometri (DEXA)'dir.

Osteoporoz kortikal ve trabeküler kemikte görülebilmekte ve kortikal kemik kaybı femur boynu gibi uzun kemiklerde kırıklara, trabeküler kemik kaybı ise vertebra kırıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle dansitometrik çalışmalarda en fazla kullanılan bölgeler lumbal vertebra ve proksimal femurdur.

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Healty Organization) tarafından dansitometrik ölçümler normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır (46).

Hasta için bir T skoru hesaplanmaktadır:

$$\text{T skoru} = \frac{\text{hastanın ölçülen kmd değeri} - \text{genç erişkin ortalama kmd değeri}}{\text{genç erişkin standart sapması}}$$

T skoruna göre sınıflama:

T > -1	—————>	Normal
-1 > T > -2,5	—————>	Osteopenik
T < -2,5	—————>	Osteoporotik
T < -2,5 ve kırık öyküsü olanlar	—————>	Yerleşmiş osteoporotik

Z skoru ise 30 yaş altı genç hastalarda ve 65 yaş üzeri kişilerde KMD'nin değerlendirilmesinde önem kazanır.

$$\text{Z skoru} = \frac{\text{hastanın ölçülen kmd değeri} - \text{aynı yaş grubunun ortalama kmd değeri}}{\text{populasyonun standart sapması}}$$

kmd: kemik mineral dansitesi

Z skorunun -2 standart sapmanın altında olduğu durumlarda sekonder osteoporoz nedenleri araştırılmalıdır .

DEXA'nın avantajları doğruluk oranının fazla olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve X ışınına maruziyetin az olmasıdır. Dezavantajları ise dejeneratif değişikliklere bağlı lomber vertebra ölçümlerindeki zorluklar ve obez kişilerde yumuşak doku kompozisyonunun ölçümlerde hatalara neden olabilmesidir. DEXA kullanım endikasyonları (47) Tablo 10'da belirtilmiştir.

Tablo 10. DEXA kullanım endikasyonları

1. Kuvvetli risk faktörlerinin bulunması
Steroid kullanımı (1 yıldan uzun süreli, >7.5 mg/gün prednizolon dozunda)
Ailede kalça kırığı öyküsü
Erken menopoz
Uzamış sekonder amenore
Hipogonadizm
2. Sekonder osteoporoz nedenlerinin bulunması
3. Kalça, vertebra, ön kol kırığı öyküsü
4. Direk grafide osteopeni, vertebra deformitesi bulguları olması

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri sıklıkla normaldir. Sekonder osteoporoz düşünülen hastalarda etyolojiye yönelik şu testler yapılmalıdır (48):

- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Açlık kan şekeri
- ✓ Eritrosit sedimentasyon hızı
- ✓ Total alkalin fosfat
- ✓ Serum kalsiyum, fosfor
- ✓ Karaciğer fonksiyon testleri
- ✓ Serum kreatinin

- ✓ Tam idrar tetkiki

Bu tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda aşağıdaki tetkikler de yapılmalıdır:

- ✓ Serum PTH, 25-(OH)D, 1,25-(OH)D
- ✓ TSH, serbest T3, serbest T4
- ✓ 24 saat idrarda kalsiyum, sodyum atılımı
- ✓ LH, FSH
- ✓ Prolaktin
- ✓ Kortizol
- ✓ Testesteron, östradiol
- ✓ Serumprotein elektroforezi

2.3.6. Osteoporoz tedavisi

Amaç fraktürlerin önlenmesi, kemik kitlesinin stabilizasyonu ve artırılması, fiziksel kapasitenin korunmasıdır. Osteoporozda egzersiz ve fiziksel aktivitenin, kemik kitlesini artırarak kırığı önlediği gösterilmiştir (49). Farmakolojik ajanlar ya kemik rezorpsiyonunu azaltarak ya da kemik yapımını uyararak etki gösterirler.

Tablo 11. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Rezorpsiyonu azaltan ilaçlar	Anabolik ilaçlar
D vitamini ve metabolitleri Östrojen Kalsitonin Bifosfonatlar Selektif östrojen reseptör modülatörleri Kalsiyum	Fluorid Anabolik steroidler Paratiroid hormon Growth hormon İnsülin benzeri growth faktör-1 Stronsiyum

2.3.6.1. Bifosfonatlar

Etkilerini, osteoklast dönüşümünü ve aktivitesini engelleyerek gösterirler. Risedronat ve Alendronat postmenopozal kadınlarda vertebra ve vertebra dışı kırıkların önlenmesinde etkilidirler. Zolendronat ve İbandronat, üzerinde çalışılan diğer bifosfonatlardır (50).

2.3.6.2. Kalsiyum ve D vitamini

D vitamini ve kalsiyum osteoporoz tedavisinde diğer ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. Önerilen günlük kalsiyum dozu 1000-1500 mg'dır. D vitamini dozu ise 400-800 IU'dur. D vitamini aktif metaboliti olan kalsitriol 0,25-0,5 mcg veya alfa-kalsitriol tedaviye eklenebilir.

2.3.6.3. Kalsitonin

Kalsiyumun tubuler emilimini inhibe ederek kan seviyesini düşürür. Osteoklast oluşumunu azaltır. QUEST çalışmasında 200 IU/gün Salmon kalsitonin postmenopozal kadınlarda yeni vertebral kırık oluşumunu %39 oranında azaltmıştır. Kalsitonin ağrılı vertebra fraktürlerinde analjezik etkiye sahiptir (51). Femur üzerinde etkinliği halen tartışmalıdır .

2.3.6.4. Hormon replasman tedavisi

Kırık riskini azaltmada etkinliği şüpheli olması ve uzun süreli kullanımda meme kanseri riskini arttırması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle erken postmenopozal dönemde klimakterik semptomların kontrolünde kullanılır. Kullanım süresi 5 yılı aşmamalıdır. Postmenopozal kadınlarda, HRT'nin 7-10 yıl süreyle kullanılması sonucu fraktür insidansı %50 azalmıştır .

2.3.6.5. Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERM)

Kemikte ve kardiyovasküler sistemde östrojen agonisti, uterus ve memede östrojen antagonisti olarak etki ederler. Postmenopozal kadınlarda raloksifen ile tedavi sonucu 3 yılda vertebral kırık insidansı %30 azalmıştır. Vertebra dışı kırık insidansında anlamlı değişiklik saptanmamıştır (50).

2.3.6.6. Paratiroid hormon

Devamlı yüksek dozda kemik rezorpsiyonunu artırırken, aralıklı düşük dozda kemik yapımını artırır. Bir PTH analogu olan Teriparatide'in günlük subkutan enjeksiyonu vertebral fraktürü olan postmenopozal kadınlarda 21 aylık sürede yeni vertebral fraktür insidansını %65-69 oranında, vertebra dışı fraktür insidansını %53-54 oranında azaltmıştır (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yapıldığı Bölge

Ankara, 36°- 42° enlemleri arasında bulunan Türkiye'nin kuzeyinde bulunan bir ilimizdir. Kışları soğuk ve kar yağışlı, yazları sıcak ve kurak geçmektedir. Karasal iklimin hâkim olduğu bölgelerde olduğu gibi gece ile gündüz, yaz ile kış mevsimi arasında önemli sıcaklık farkları bulunur. En sıcak aylar Temmuz ve Ağustos'tur.

3.2. Vaka Seçimi

Çalışmamıza, 2009 yılı Temmuz-Ağustos aylarında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine ayaktan başvuran 75 yaş altında (38) 223 postmenopozal, şehir merkezinde yaşayan kadın olgu rastgele seçilerek dahil edildi. Vakaların tamamı beyaz ırktan olan kadınlardan oluşmaktaydı. Jelli tüpe kan alınarak 25-(OH)D3 düzeyleri çalışılarak kaydedildi. Olgular D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. 25-(OH)D3 düzeyi 10 ng/ml'nin altında, 10-20 ng/ml arası, 20-30 ng/ml arası ve 30 ng/ml'nin üzerinde olanlar belirlendi (17-20).

Postmenopozal kadınların yaş (yaş ortalaması 59.7±9.2), giyim tarzı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, meslek, sigara ve alkol kullanımı, diyet alışkanlığı, cerrahi menopoiz durumu, menopoiz süresi, doğum sayısı, emzirme süresi, güneşe maruz kalma süresi, egzersiz durumu kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen vakaların tamamı Ankara'lı ev hanımlarından oluşmaktaydı.

Postmenopozal kadınların eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar kaydedildi. D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı ve hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı (Tablo 12). Cerrahi sonrası menopoza girmiş vakalar da çalışmaya dahil edilmedi. Olgularımız alkol kullanmıyorlardı.

Kemik mineral dansitesi, DEXA yöntemiyle femur boynu ve lomber vertebradan ölçüldü. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği sınıflamaya göre normal, osteopenik ve osteoporotik vakalar belirlendi (41).

Çalışma için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesindeki yerel etik kurulundan onay alındı. Tüm katılımcılar bilgilendirilerek yazılı onam alındı.

Tablo 12. D vitamin düzeyini etkileyen hastalıklar ve ilaçlar

Anoreksia nervoza	Antiepileptikler
A vitaminin farmakolojik olarak alınması	Tiroid hormonu prepatları
Cushing sendromu	Diüretikler
D vitaminin farmakolojik olarak alınması	Kalsiyum ve fosfat
Hiperprolaktinemi	Oral kontraseptifler
Homosistinüri	Streoidler
İdiopatik hiperkalsemi	Tiroid hormonu prepatları
Karaciğer Hastalığı	İnsülin
Kemik hastalıkları	INH (İzoniiazid)
Kemik tümörleri	Tetrasiklin
Laktoz intoleransı	Barbitüratlar
Malabsorbsiyon ve malnutrisyon	Fosfor bağlayıcı ajanlar
Mide ve barsak operasyonu	Diabetes Mellitus
Süt-alkali sendromu	
Primer hiperparatiroidizm	
Renal Osteodistrofi	

3.3. Laboratuvar

Vakalardan venöz kan örneği alınarak Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 25-(OH)D₃, PTH, kalsiyum, fosfor, ALP düzeyleri çalışıldı. 25-(OH)D₃ tayini için bir gecelik açlığı takiben jelli tüplere venöz kan örneği alındı, 4 ml ayrılarak 4000 rpm hızda 10-15 dakika santrifüj

edildi. 25-(OH)D3 vitamin düzeyleri Roche E 170 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Aynı serum örneklerinde kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), ALP (IU/l) düzeyleri Roche marka Integra 800 cihazında orjinal reaktifler kullanılarak ölçüldü. Intact PTH, Immulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Normal düzeyler serum kalsiyumu için 8,4-10,2 mg/dl, ALP için 35-104 U/l, fosfor için 2,7-4,5 mg/dl, iPTH için 11,1-79,5 pg/ml aralığındaydı.

3.4. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümleri

Kemik mineral dansitesi ölçümleri Hologic QDR Explorer (2008) cihazı kullanılarak dual energy X-ray absorptiometry yöntemiyle sağ femur boynundan ve lomber vertebradan anteroposterior olarak yapıldı. Kemik dansitometre sonuçlarında T değeri -2.5 altındaki değerler osteoporoz, -2.5 ve -1 arası değerler osteopeni ve -1 üzeri değerler normal kabul edildi. Bu sınıflama femur boynu ve lomber vertebra için ayrı ayrı olarak da yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde 'Statistical Package for the Social Science' (SPSS 13.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı.

Klinik ve biyokimyasal verilerin analizinde gruplar arası kıyaslamada One Way Anova testi, T testi ve nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi dağılımın normal olup olmadığının hesaplanmasında Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla, Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

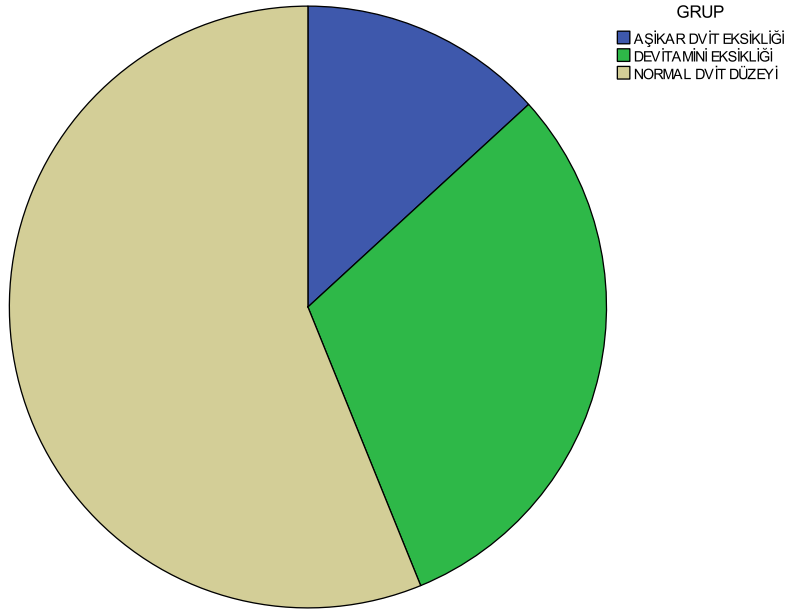
2009 yılı Temmuz-Ağustos aylarında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 75 yaş altında (38) 223 postmenopozal kadın olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması 59.7 ± 9.2 yıl bulundu.

Vakaların ortalama D vitamini düzeyleri 27.4 ± 21.3 ng/ml saptandı. Olgular D vitamini düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. 25-(OH)D3 düzeyi 10 ng/ml'nin altında, 10-20 ng/ml arası, 20-30 ng/ml arası ve 30 ng/ml'nin üzerinde olanlar belirlendi. Olguların % 16.1'inde (n=36) D vitamini düzeyleri 10 ng/ml'nin altında, % 28.6'sında (n=64) D vitamin düzeyleri 10-20 ng/ml arası, % 23.3'ünde (n=52) D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arası ve % 31.8'inde (n=71) D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde bulundu.

D vitamini düzeyleri ile yaş karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Vakaların kemik mineral dansitesi ölçümleri femur boynu ve lomber vertebradan ayrı ayrı yapıldı. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu kriterlere göre kemik mineral dansitesi normal, osteopenik ve osteoporotik olanlar ayrıldı (41).



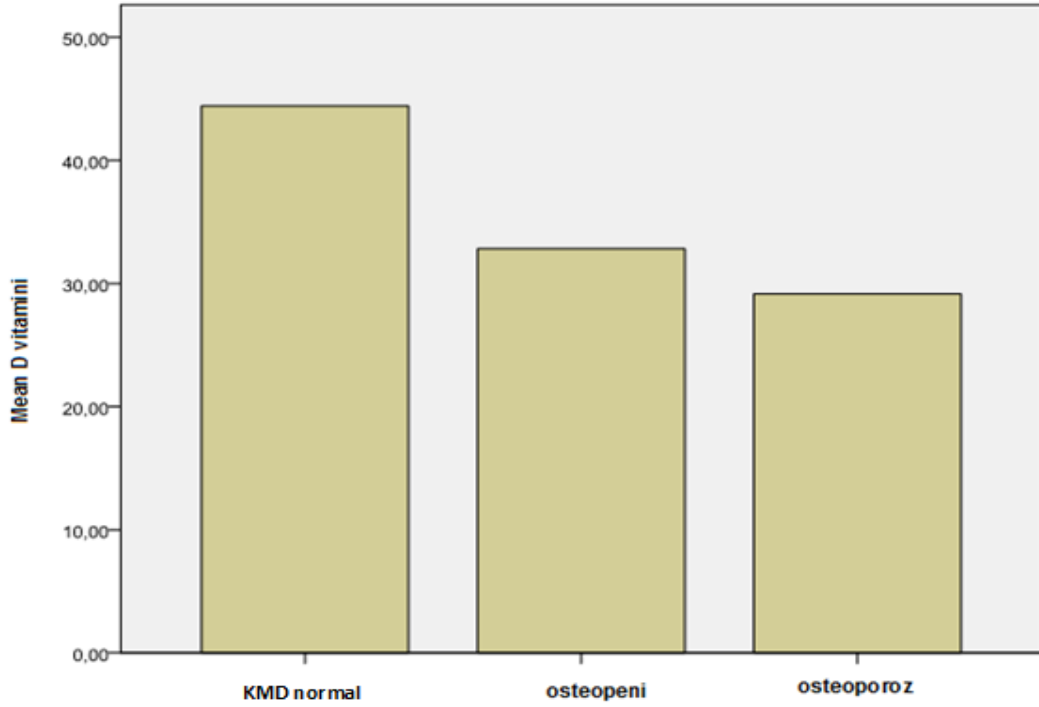
Şekil 1. Postmenopozal vakalarda farklı D vitamini düzeylerinin oranları

D vitamini düzeyi, kemik mineral dansitesi normal olan grupta ortalama 42.5 ± 26.6 ng/ml, osteopenik grupta 29.2 ± 18.6 ng/ml ve osteoporotik grupta ise 22.3 ± 10.9 ng/ml saptandı (tablo 13). D vitamini düzeyi kemik dansitometrik ölçümü normal saptanan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). D vitamini düzeyi, osteopenik grupta osteoporotik grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 13. Kemik mineral dansitesi durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri

	Ortalama D vitamini düzeyleri (ng/ml)	\pm SD
Kmd normal	42,5	26,6
Osteopeni	29,2	18,6
Osteoporoz	22,3	10,9
Total	28,5	18,6

kmd: kemik mineral dansitesi



Şekil 2. Kemik mineral dansitesi durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri

D vitamini düzeyi 10 ng/ml altında olanlarda femur boynundan ölçülen T skoru ortalaması -0.8 ± 1.5 , lomber vertebradan ölçülen T skoru ortalaması -2.0 ± 1.3 , D vitamini düzeyi 10-20 ng/ml arasında olanlarda femur boynundan ölçülen T skoru ortalaması -1.7 ± 1.1 , lomber vertebradan ölçülen T skoru ortalaması -2.2 ± 1.5 , D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arasında olanlarda femur boynundan ölçülen T skoru ortalaması -0.9 ± 0.8 , lomber vertebradan ölçülen T skoru ortalaması -1.6 ± 1.2 , D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olanlarda femur boynundan ölçülen T skoru ortalaması -1.0 ± 1 , lomber vertebradan ölçülen T skoru ortalaması -2.0 ± 1.4 saptandı.

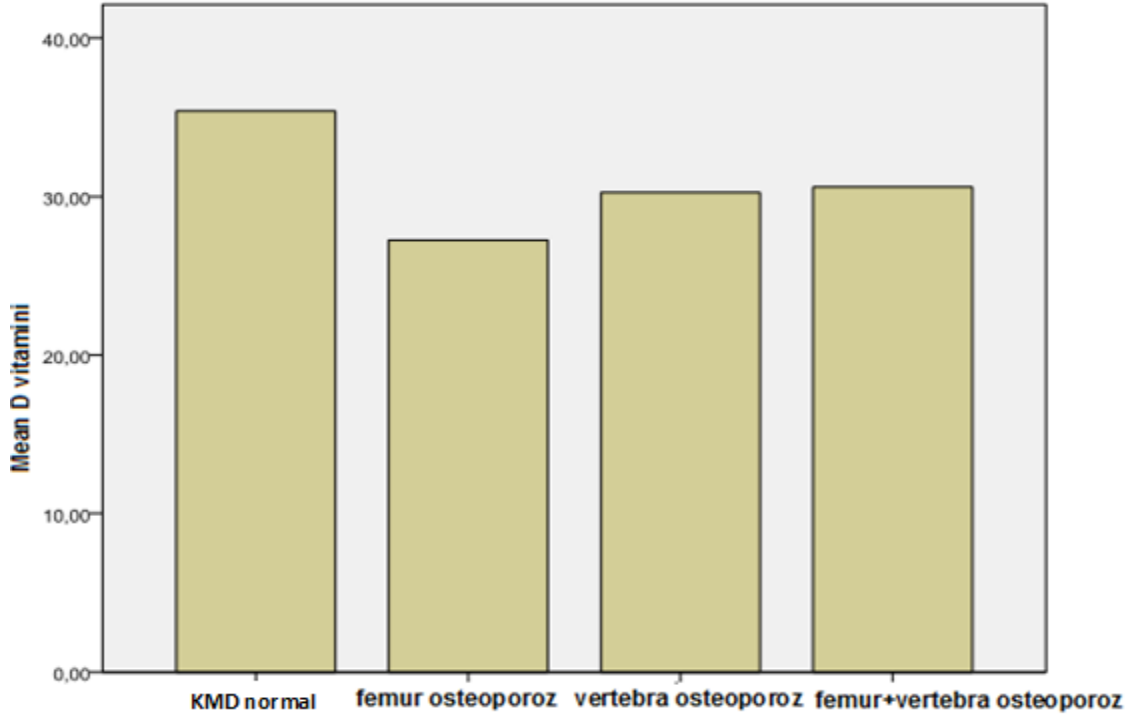
Ortalama D vitamini düzeyleri, femur boynu osteoporozu olanlarda 27.2 ± 26.5 ng/ml, vertebra osteoporozu olanlarda 30.2 ± 16.1 ng/ml, femur ve vertebra osteoporozu birlikte olanlarda 30.6 ± 22.6 ng/ml bulundu. D vitamini

düzeylei karşılaştırıldığında; sadece femur boynu osteoporozu olan, sadece vertebra osteoporozu olan ve femur boynu ile vertebra osteoporozu birlikte olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 14. Kemik mineral dansitesine göre D vitamini düzeyleri

	Ortalama D vitamini düzeyleri (ng/ml)	\pm SD	Minimum	Maksimum
kmd normal	35,3	25,5	3,20	118,00
femur boynu osteoporozu	27,2	26,5	13,00	67,00
Vertebra Osteoporozu	30,2	16,1	8,00	67,00
femur+vertebra osteoporozu	30,6	22,6	9,00	77,00
Total	33,0	22,5	3,20	118,00

kmd: kemik mineral dansitesi



Şekil 3. Osteoporoz durumuna göre ortalama D vitamini düzeyleri

Aşık D vitamini eksikliği olanlarda ortalama serum kalsiyum düzeyi 9.3 mg/dl, D vitamini 30 ng/ml'nin üzerinde olanlarda ise ortalama serum kalsiyum düzeyi 9.4 mg/dl saptandı. Aşık D vitamini eksikliği olanlarda ve D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olanlarda ortalama serum kalsiyum düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). D vitamini düzeyleri ile serum fosfor, magnezyum, ALP düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda ortalama serum PTH düzeyi 75.8 pg/ml saptandı. PTH düzeyleri, aşık D vitamini eksikliği olanlarda ortalama 98.7 pg/ml, D vitamini eksikliği olanlarda ise 70.6 pg/ml olarak bulundu. D vitamini 20-30 ng/ml arası olanlarda PTH düzeyi 69.8 pg/ml iken, D vitamini 30 ng/ml'nin üzerinde olanlarda bu değer 73.2 pg/ml olarak bulundu. D vitamini düzeyleri ile PTH düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

D vitamini düzeyi ile serbest T3 ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$).. Fakat serbest T4 değeri, aşık D vitamini eksikliği olanlarda (D vitamini düzeyi 10 ng/ml üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında) daha düşük düzeyde saptanmıştır ($p<0.05$).

Açlık kan şekeri , LDL-K, trigliserid, HDL-K düzeyleri ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. D vitamini düzeylerine göre çeşitli laboratuvar incelemelerinin ortalama değerleri

	Aşıkâr D vitamini eksikliği	D vitamini eksikliği	20-30 ng/ml arası normaller	>30 ng/ml	Total
Kalsiyum (mg/dl)	9,3±0,5	9,3±0,7	9,1±0,5	9,4±0,6	9,3±0,6
Fosfor (mg/dl)	3,5±0,5	3,3±0,4	3,5±0,4	3,4±0,4	3,4±0,4
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,1	2,0±0,1	2,0±0,2	2,0±0,1	2,0±0,1
ALP (U/l)	88,4±31,6	81,5±29,7	87,1±42,7	83,6±34,9	84,5±34,8
PTH (pg/ml)	98,7±81,2	70,6±31,1	69,8±37,5	73,2±60,0	75,8±65,6
AKŞ (mg/dl)	107,0±22,4	101,4±30,7	112,8±45,0	108,9±40,4	107,4±36,7
LDL-K (mg/dl)	121,3±32,9	122,1±39,7	113,8±32,8	121,6±37,2	119,8±36,2
HDL-K (mg/dl)	54,2±15,8	54,2±16,6	51,9±12,2	52,3±15,9	53,0±15,2
TG (mg/dl)	137,7±67,8	135,4±73,0	129,0±55,6	141,0±78,6	136,0±70,0
TSH (uIU/ml)	3,3±2,8	1,9±1,3	2,8±2,3	2,1±1,8	2,4±0,2
FT3 (pg/ml)	2,7±0,5	2,7±0,3	2,6±0,5	2,8±0,5	2,7±0,5
FT4 (pmol/L)	8,2±6,7	13,3±4,6	13,0±5,4	15,3±3,7	13,1±5,4

ALP:alkalen fosfataz PTH:parathormon AKŞ:açlık kan şekeri LDL:düşük yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol HDL:yüksek yoğunluklu lipoprotein içeren kolesterol TG:trigliserid TSH:tiroid uyarıcı hormon FT3:serbest T3 FT4:serbest T4

Aşıkâr D vitamini eksikliği olanlarda ortalama vücut kitle indeksi 33,9 metrik ve D vitamini eksikliği olanlarda ise 28,7 metrik bulundu. Aşıkâr D vitamini eksikliği olan vakalarda ortalama vücut kitle indeksi, D vitamini eksikliği olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Buna rağmen kemik mineral dansitesi normal olan grup, osteopenik grup ve osteoporotik grup arasında ortalama vücut kitle indeksi açısından anlamlılık görülmedi ($p>0.05$). Hem femur hem de vertebra osteoporozu olan gupta ortalama vücut kitle indeksi, sadece

femurda veya sadece vertebrada osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan gruplar ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Olgularda sigara kullanımının, D vitamini düzeyine anlamlı bir etkisi olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Günlük ortalama güneş ışığına maruz kalma süresinin, aşikar D vitamini eksikliği olanlarda 2.3 ± 1.2 saat, D vitamini düzeyi 10-20 ng/ml arası olanlarda ise 3.5 ± 1.7 saat olduğu belirlendi. D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml olanlarda bu süre 2.7 ± 1.5 saat ve D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olanlarda 7.5 ± 6.3 saat bulunmuştur. D vitamini düzeyi 30 ng/ml üzerinde olanlarda güneş maruziyeti daha fazla olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Haftalık ortalama yürüyüş süresi, D vitamin düzeyi 10 ng/ml'nin altında olanlar için ortalama 1.2 ± 0.2 saat, D vitamini düzeyi 10-20 ng/ml arası olanlar için ortalama 3.25 ± 1.4 saat, D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml arası olanlar için ortalama 1.2 ± 0.5 saat ve D vitamini düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olanlar için 6.6 ± 2.4 saat olarak saptandı. D vitamin düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olanlarda, diğerlerine göre haftalık ortalama yürüyüş süresi daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). D vitamin düzeyi 10-20 ng/ml arası olanlarda da, 10 ng/ml'nin altında olanlar ile karşılaştırıldığında haftalık yürüyüş saati daha fazla saptandı. Fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Doğum sayısı ve gebelik sayısı ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Emzirme süresi fazla olanlarda D vitamini düzeyi daha düşük saptanmıştır. Aşırı D vitamini eksikliği olanlar (<10 ng/ml), D vitamini düzeyi normal (20-30 ng/ml arası) olanlarla emzirme süresi açısından karşılaştırıldığında p değeri 0.05 bulundu.

Çalışmamızda vakaların ortalama menopoz yaşı 48.1 ± 4.8 saptandı. Menopoz yaşı ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Menopoz süresi ile D vitamini düzeyi arasında da anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

D vitamini düzeyleri ile ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

Tablo 16. Vakaların D vitamini düzeylerine göre temel özelliklerinin karşılaştırılması

	Aşık D vitamini eksikliği	D vitamini eksikliği	20-30 ng/ml arası normaller	>30 ng/ml	Total
Yaş (yıl)	59,5±10,2	58,8±8,2	61,1±8,6	59,6±10,1	59,7±9,2
Sigara (adet/gün)	1,1±0,1	0,7±0,3	0,0±0,0	0,7±0,2	0,6±0,1
Güneş maruziyeti (saat/gün)	2,3±1,2	3,5±1,7	2,7±1,5	7,5±6,3	3,1±2,9
Yürüyüş (saat/hafta)	1,2±0,2	3,2±1,4	1,2±0,5	6,6±2,4	2,3±0,2
Doğum sayısı	3,6±2,1	3,2±2,0	3,4±1,4	3,9±2,3	3,5±2,0
Gebelik sayısı	3,7±2,3	4,8±3,4	3,8±2,9	4,4±1,9	4,2±2,6
Emzirme süresi (ay)	35,1±23,0	18,5±15,0	2,6±0,8	11,0±10,1	23,7±22,6
Menopoz yaşı (yıl)	48,3±4,1	46,7±4,8	49,5±4,5	48,3±5,1	48,1±4,8
Menopoz süresi (yıl)	7,2±4,7	11,4±6,9	9,1±7,9	8,7±6,9	9,3±7,2
Sistolik KB (mmHg)	135,3±23,0	130,6±17,3	132,0±17,5	134,2±17,9	132,7±18,1
Diastolik KB (mmHg)	85,3±14,5	81,5±9,6	83,0±8,8	84,5±9,5	83,3±10,0

Sistolik KB:sistolik kan basıncı Diastolik KB:diastolik kan basıncı

Araştırmamızda olguların D vitamini düzeyleri ile diyet alışkanlıkları da karşılaştırılmıştır. Kahve, çay, süt, yoğurt tüketiminin D vitamini düzeyi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değilken peynir tüketimi, D vitamini düzeyi 30

ng/ml'nin üzerinde olanlarda, aşikar D vitamini eksikliği olanlara göre daha fazla bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 17. Vakaların D vitamini düzeylerine göre günlük diyet alışkanlıkları

	Aşikar D vitamini eksikliği	D vitamini eksikliği	20-30 ng/ml arası normaller	>30 ng/ml	Total
Kahve (fincan)	0,5±0,3	0,3±0,2	0,0±0,0	0,3±0,1	0,3±0,2
Çay (bardak)	4,2±3,1	3,0±1,4	2,5±1,2	4,6±2,3	3,6±2,6
Süt (bardak)	0,2±0,1	0,6±0,2	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
Peynir (gr)	41,4±25,6	43,7±15,0	42,5±15,0	103,3±83,8	48,6±35,3
Yoğurt (kase)	0,7±0,4	0,6±0,5	0,2±0,1	1,0±0,0	0,6±0,2

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda Ankara şehir merkezinde yaşayan postmenopozal ev hanımlarında D vitamini düzeyleri ve kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi belirlemek istedik. D vitamini düzeyi ile kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki bulduk. Çalışmamızda D vitamini düşük olanlarda osteoporoz ve osteopeni daha fazla görülmüştür ($p < 0.05$). Bu popülasyonda D vitamininin kemik yoğunluğu üzerine etkisi diğer popülasyonlarda yapılan çalışmalara benzer bulunmuştur (15, 52, 53). Bununla birlikte çalışmamızda osteoporozlu kadınlarda ortalama D vitamini düzeyi 22.3 ± 10.9 ng/ml bulunmuştur. Bu durum, D vitamini yüksek olanlarda vücut kitle indeksinin daha düşük olması ve çalışmanın osteoporoz için risk faktörü olan beyaz ırktan kadınlarda yapılmış olması ile açıklanabilir.

D vitamini eksikliği olan olgulara D vitamini tedavisi sonrası 25-(OH)D₃ düzeylerinde artış, PTH düzeylerinde düşüş ve kemik mineral dansitesinde artma tespit edilen benzer çalışmalar da araştırmamızı desteklemektedir (15). Mezquita-Raya ve arkadaşları ile Malavolta ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da postmenopozal kadınlarda D vitamini düzeyleri ile lomber ve femoral kemik dansitesi arasında ilişki gösterilmiştir (52, 53). OFELY Çalışması'nda ise D vitamini düzeyi ve kemik kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (54). D vitamini düzeyi ile kemik yoğunluğu arasındaki ilişki çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişmektedir.

Literatürde postmenopozal kadınlarda kemik dansitesinin korunması için gerekli olan D vitamini düzeyleri hakkında görüş birliği yoktur. Bazı çalışmalarda 25-(OH)D₃ düzeyi 15 ng/ml olanlarda iskelet bütünlüğünün

sağlanamadığı saptanmıştır (55, 56). 49 yaş üzeri yetişkinlerde yapılan bir çalışmada PTH ölçümlerinin istenilen düzeyde olması için gerekli olan D vitamini seviyesi 20 ng/ml üzeri olarak belirlenmiştir (56). Bazı çalışmalarda ise D vitamin düzeyinin 28 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda PTH seviyelerinin en düşük aralıkta olacağı belirlenmiştir (57-59). Buna karşılık başka bir çalışmada 37 ng/ml altındaki D vitamini seviyelerinde bile PTH düzeyinde değişiklikler olduğu ileri sürülmüştür (55). Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda kemik mineralizasyonunun sağlanabilmesi için gerekli D vitamini düzeylerinin farklı bulunması kemik yoğunluğunu etkileyen diğer faktörlerin farklılığına bağlı olabilir.

Osteoporozlu hastalarda ortalama D vitamini düzeylerinin çalışmamızdan daha düşük bulunduğu çalışmalar vardır. Sakuma ve arkadaşları (60) tarafından 50 osteoporotik kalça kırığı olan hasta ve 53 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada hasta grubunun yaş ortalaması 82.6, kontrol grubunun yaş ortalaması 77.2, hasta grubunun ortalama 25-(OH)D vitamini seviyesi 17.8 ng/mL, kontrol grubunun ortalama 25-(OH)D vitamini seviyesi 25.8 ng/mL olarak bulunmuştur. Hastaların % 62'si eşik değer olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında 25-(OH)D vitamini ve kontrol grubunun % 18.9'u eşik değer olarak kabul edilen 20 ng/mL'nin altında 25-(OH)D vitamini seviyesine sahip olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen osteoporotik hasta grubunun yaş ortalaması, bizim çalışmamıza alınan osteoporozlu hasta grubunun yaş ortalamasına göre yüksektir. Bu nedenle ortalama D vitamini değerleri, bizim bulduğumuz değerlere göre düşüktür. Çalışmaya dahil edilen vaka sayısının daha az olması da bu durumu açıklayabilir.

Ortalama D vitamini düzeylerinin daha yüksek bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Lips ve arkadaşları tarafından femur boynundan ya da lomber vertebralardan ölçülen KMD değerleri osteoporoz ile uyumlu olan veya 2 lomber osteoporotik kırığı olan 7.564 postmenopozal kadın olgu ile 5 kıta, 25 ülkede çalışma yapılmıştır. Olguların ortalama 25-(OH)D3 düzeyleri 28.365 ng/ml bulunmuş ve sadece % 28.4'ünde 25-(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml'nin altında saptanmıştır (61). Araştırmamızda tüm vakaların % 44.7'sinde (n=100) D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Lips ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, alınan vakaların tamamının osteoporotik (daha ağır) olmasına rağmen, çalışmamıza göre D vitamini düzeyleri 20 ng/ml üzerinde olan vaka oranı daha fazla bulunmuştur. Bu sonuç, 20 ng/ml üzerindeki D vitamini düzeylerinin bile kemik dansitesini korumada yeterli olamayabileceğini göstermektedir.

Neuprez ve arkadaşları (62) tarafından yaş ortalaması 76,9 olan, 1195 Belçika'lı postmenopozal osteoporozlu kadın ile yapılan çalışmada ortalama 25-(OH)D vitamini düzeyi 21.03 ng/ml bulunmuş ve hastaların % 56,9'unda D vitamini düzeyleri, eşik değer alınan 25 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Bu çalışmada osteoporozlu hastaların büyük kısmının D vitamini düzeylerinin 25 ng/ml üzerine olması da, kemik dansitesinin korunması için yüksek D vitamini düzeyi ihtiyacı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Araştırmamızda ortalama D vitamini düzeyleri, femur boynu osteoporozu olan grupta vertebra osteoporozu olan grup ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur ($p>0.05$). Bu sonuç D vitamininin kortikal kemiğe daha güçlü etkisinden kaynaklanmaktadır (63, 64). İstatistiksel olarak anlamlı olmaması

vaka sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Bu konuda diğerk çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza benzer şekilde Nakamura ve arkadaşları tarafından Japonya'da 600 postmenopozal, ev hanımı kadında yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olduğu vakalarda belirgin PTH ykseklėi saptanmış olup bu bulgular kadınlarda düşük lomber vertebra ve femur boynu kemik dansitesini önlemek için gerekli olan D vitamini düzeyinin 20 ng/ml üzeri olması gerektiğini göstermektedir. Aynı alışmada D vitamini düzeyinin 28 ng/ml üzerinde olduğu vakalarda femoral boyun kemik dansitesi ykseklėi sağlanabilmiştir. Bu alışma D vitamini eksikliğinin lomber vertebraya göre femur boynu kemik dansitesini daha çok etkilediği görüşünü desteklemektedir (63). Rancho Bernardo alışmasında, D vitamini ve femur boynu kemik dansitesi arasında hafif fakat anlamlı bir ilişki saptanmıştır (64).

Çalışmamızda postmenopozal kadınlarda ortalama D vitamini düzeyi 27.4 ± 21.3 ng/ml ve olguların % 16.1'inde (n=36) D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altında, % 44.7'sinde (n=100) ise D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Diğer alışmalarda D vitamini eksikliği daha fazla bulunmuştur. Dünyada 1 milyar kişide D vitamin eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (19, 65, 66). Birçok çalışmaya göre Avrupa ve ABD'de erkek ve kadınların % 40-100'nde D vitamini eksikliği bulunmaktadır (14, 19, 65, 66) Avusturya'da 698 kadın, 400 erkek sağlıklı yetişkinde yapılan bir çalışmada %26 oranında D vitamini eksikliği bulunmuştur. Bu çalışmada 12 ng/ml'nin altındaki değerler D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir (67). D vitamini eksikliğinin bu çalışmalarda daha fazla görülmesinin nedeni genel popülasyonda yapılmaları olabilir.

Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalar da vardır. Isaia ve arkadaşları tarafından 60-80 yaş arası, 700 İtalyan bayanda yapılan bir çalışmada ise ortalama 25-(OH)D3 düzeyi 10.9 ng/ml olarak bulunmuştur. Hastaların %76'sında D vitamini düzeyi 12 ng/ml altında saptanmıştır (68). Çalışmamız, Isai ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile benzer yaş grubunda ve aynı cinste yapılmıştır. Buna rağmen D vitamini düzeylerindeki farklılık, D vitamini düzeylerinin bölgesel ve irksal farklılık da gösterebilmesi ile açıklanabilir.

D vitamini düzeylerinin postmenopozal kadınlarda yüksek bulunduğu araştırmalar da vardır. Saadi ve arkadaşları (69) tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınların serum 25-(OH)D vitamini değerleri premenopozal kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İki ve arkadaşları (70) tarafından yapılan başka bir çalışmada da postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre 1,25-(OH)D vitamin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte 1,25-(OH)D vitamin düzeyleri total D vitamini düzeyini yansıtmamaktadır.

D vitamini düzeyi 20-32 ng/ml olduğunda barsaktan kalsiyum emilimi %45-65 oranında artmaktadır (66). Albright'ın hipotezine göre D vitamini eksikliğinde barsaklardan kalsiyum emiliminin azalmasına bağlı hipokalsemi gelişir (71). Hipokalsemi durumunda PTH artarak kemik yıkımına neden olur. Kemik yapım parametrelerinden serum ALP düzeyleri de serum 25-(OH)D3 düzeylerini yansıtır. Bizim alışmamızda serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeyleri ile aşırı D vitamini eksikliği (<10 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir ($p>0.05$). Çalışmamıza benzer diğer çalışmalar da vardır.

Shaunak ve arkadaşları tarafından İngiltere’de yaşayan 159 sağlıklı Hindistan’lı yetişkin kadında yapılan bir çalışmada serum 25-(OH)D3 düzeyi ancak 4 ng/ml’nin altına düştüğünde serum kalsiyum ve ALP düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmiştir (72). Hashemipour ve arkadaşları tarafından Tokyo’da 20-69 yaş arası 1210 sağlıklı olguda yapılan bir çalışmada ise yalnızca D vitamini düzeyi 10 ng/ml’nin altındaki düzeylerde serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde değişim saptanmıştır. Aynı çalışmada farklı D vitamini düzeyleri arası ALP değişimi saptanmamıştır. PTH düzeyleri ise, D vitamini 14 ng/ml altında olanlarda belirgin yükselmiştir ve D vitamini 20 ng/ml’nin altında olanlarda D vitamini takviyesi ile azalmıştır (73). Hashemipour ve Shaunak’in çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da çok düşük D vitamini eksikliği olmadan hipokalseminin ve ALP değişiminin beklenmemesi görüşü desteklenmiştir.

D vitamininin, deride UV-B ışınlarının etkisiyle sentezi birçok faktöre bağlıdır. Bölgenin coğrafi konumu, mevsimler, ciltteki melanin pigmenti yoğunluğu, güneş koruyucu kremler, giyim tarzı, yaş bu faktörlerdendir (15).

Holick ve arkadaşları coğrafi konum, mevsim ve gün içinde güneşe maruziyet saatinin D vitamini sentezinde etkili olduğunu göstermiştir (74).

Araştırmamız yaz döneminde, Ankara’nın en çok güneşe maruz kaldığı Temmuz ve Ağustos aylarında yapılmış olup ortalama D vitamini düzeyi 27.4 ± 21.3 ng/ml bulunmuştur. Amerika’da 30 sağlıklı erişkin erkek olguda yapılan güneş ışığının 25-(OH)D3 ve kalsiyum seviyeleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada vakaların 25-(OH)D3 düzeyleri yaz sonu 49 ng/ml ve

kış sonu 30 ng/ml olarak saptanmıştır, kalsiyum düzeyinde düşüklük görülmemiştir (75).

Euronut SENECA çalışmasında bol güneş alan ülkelerde D vitamin eksikliği, daha az güneş alan ülkelere göre daha fazla oranda saptanmıştır. 12 ng/ml'nin eşik değer olarak alındığı bu çalışmada yaşlı Yunan kadınların %82'sinde, yaşlı Norveçli kadınların ise %18'inde D vitamin eksikliği saptanmıştır. Daha az güneş alan Kuzey Avrupa ülkelerinde D vitamini takviyeli gıdaların, D vitamini haplarının ve balık tüketiminin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (75). Kuzey Avrupa ülkesi olan Norveçli kadınlarda yapılan çalışmaya benzer şekilde, olgularımızın % 16.1'inde D vitamini düzeyi 10 ng/ml'nin altında saptanmıştır. Bu durum, Temmuz ve Ağustos gibi gündüz sıcaklığının fazla olduğu aylarda güneş ışınlarından korunma amaçlı kapalı giyim tarzının seçilmesi ile açıklanabilir.

Lucas ve arkadaşları tarafından güney yarım kürede 1.606 postmenopozal sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada, 25-(OH)D3 düzeyleri yaz ve kış dönemlerinde ölçülmüştür. D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan kadınların oranı yaz süresince %28-58, kış boyunca ise % 56-74 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada olguların 25-(OH)D3 ile kemik dansitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (76). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaz döneminde olguların % 44.7'sinde (n=100) D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur.

Araştırmamız güneşe fazla maruz kalabilecek şekilde giyinen kadınlarda yapılmış olup, D vitamini ortalaması 27.4 ± 21.3 ng/ml olmasına rağmen ortalama PTH düzeyi 75.8 pg/ml bulunmuştur. Türkiye'de Shihadeh tarafından yapılan bir

çalışmada sağlıklı kadınlar giyim şekillerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Birinci grup güneşe daha fazla maruz kalabilecek şekilde giyinen kadınlar, ikinci grup yalnızca el ve yüzleri güneş gören kadınlar ve üçüncü grup sadece gözleri açık olup eldiven giyen kadınlar olarak ayrılmıştır. Birinci grupta D vitamini ortalaması 22.5 ± 16.6 , ikinci grupta 12.8 ± 9.8 , üçüncü grupta 4 ± 2.3 olarak bulunmuş ve birinci ve ikinci grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır. PTH ortalamaları ise birinci grupta 16.5 ± 10.9 , ikinci grupta 21.4 ± 12 ve üçüncü grupta 55.3 ± 87.8 olarak bulunmuştur (71). Çalışmamıza benzer D vitamini düzeyine rağmen PTH düzeyleri farklılık göstermektedir.

Mevsimsel değişimin kemik dansitesini de etkileyebileceğini bildiren çalışmalar vardır (77). Fakat bu konudaki veriler yetersizdir.

Yaşlanmayla birlikte cildin D vitamini sentez kapasitesi azalmaktadır. Bu nedenle D vitamini eksikliği yaşlılarda daha sık görülmektedir. Çalışmamızda D vitamini seviyeleri ile yaş arasında anlamlılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$)

Erişkinlerde vücut kitle indeksi yüksekliği, hipertrigliseridemi, hiperglisemi (66) ile 25-(OH)D3 seviyeleri arasında ters ilişki saptanmıştır.

Araştırmamızda aşikar D vitamini eksikliği olanlarda ortalama vücut kitle indeksi 33,96 metrik, D vitamini eksikliği olanlarda ise ortalama vücut kitle indeksi 28,70 metrik bulunmuştur ($p < 0.05$). Bunun nedeni vücut kitle indeksi yüksek olanlarda, D vitamini adipoz dokuda depolanmasıdır. Böylece obez kişilerde D vitamini seviyesi düşer. Anoreksia nervozası olan kızlarda D vitamini eksikliğine daha az rastlanmaktadır.

Çalışmamızda D vitamini seviyeleri ile açlık kan şekeri arasında anlamlılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). Buna rağmen bazı çalışmalarda D vitamini

insülin sentezini arttırdığı gösterilmiştir (66, 78). D vitamini eksikliğinde insülin rezistansında ve diyabet riskinde artış saptanmıştır (66). Çalışmamıza diyabetli hastaların dahil edilmemesi bunun sebebi olabilir.

D vitamini miyokard kasılmasını da arttırmaktadır. Bir çalışmada hipertansiyonlu hastaların 3 ay boyunca güneş ışığına maruz bırakılması sonucu 25-(OH)D düzeyinde %180 oranında artış ve sistolik, distolik kan basıncında 6 mmHg azalma görülmüştür (66). D vitamini eksikliğinde kalp yetmezliğinde de artış saptanmıştır (66). Çalışmamıza göre D vitamini ile sistolik ve diastolik kan basıncı arasında ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

D vitamini düzeyleri ile açlık kan şekeri, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu ilişkinin belirlenebilmesi için diğer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda postmenopozal hastalarda D vitamini düzeyleri ile doğum sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Bir çalışmada doğum sayısı ile D vitamini düzeylerinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir (79). Çalışmamızın yaşlı popülasyonda yapılması bunun nedeni olabilir. Araştırmamızda emzirme süresi fazla olanlarda D vitamini düzeyi daha düşük saptanmıştır. Diğer çalışmalarda laktasyonda D vitamini düzeylerinde önemli bir değişikliğe rastlanmamaktadır (71).

Çalışmamız, postmenopozal kadınlarda D vitamini tedavisi için amaçlanan D vitamini düzeylerinin belirlenmesine ışık tutmaktadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız Ankara şehir merkezinde yaşayan postmenopozal ev hanımı kadınlarda D vitamini düzeyleri ve kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi belirlemektedir. D vitamini düzeylerindeki artış kemik mineral dansitesi yüksekliği ile ilişkilidir. D vitamini düzeyleri femur boynu osteoporozu olanlarda lomber vertebra osteoporozu olanlara göre daha düşük olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kemik sağlığını etkileyebilecek faktörlerin birden fazla olması nedeniyle, postmenopozal kadınlarda D vitamini düzeyleri ile kemik sağlığı arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi zordur. Bunun için daha çok sayıda vaka ile yapılan diğer çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte menopoz sonrası kadınlarda D vitamini düzeyleri rutin ölçülerek, düşüklüğünde osteoporozdan koruyucu D vitamini takviyesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormon, calcitonin and the calciferols. Ed: Wilson JD, Foster DW, Williams textbook of Endocrinology. WB saunders Company Press, pp. 1397-476, Philadelphia, ABD, 1992.
2. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. Ed: Brook CGD, Hindmarsch PC, Clinical Pediatric Endocrinology Oxford. Blackwell Science Press, pp. 377-89, Oxford, ABD, 2001.
3. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 1993;58(6):882-5.
4. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.
5. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995;345(8942):104-7.
6. Wolff AE, Jones AN, Hansen KE. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(11):580-8.
7. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3215-24.
8. Gloth FM, 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB, 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med* 1991;151(8):1662-4.
9. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a permenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitom* 1998;1(1):201-4.
10. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998;78(4):1193-231.
11. Gloth FM, 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Jr., Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-6.

12. Cameron C, Clare R, Sue C. Vitamin D deficiency in elderly childhood: prevalent in the sunny South Pacific. *Public Health Nutr* 2008;9(2):1-9.
13. Susanna Y, Catherine M. Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment. *Rev End Met Dis* 2008;9:161-70.
14. Gertner JM. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. *Pediatr Clin North Am* 1990;37(6):1441-65.
15. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* 1998;8(2):13-9.
16. Haddad JG. Medical progress vitamin D deficiency. *New Eng J Med* 2007;357:266-81.
17. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(3):265-81.
18. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005;21(4):579-86.
19. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
20. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75(4):611-5.
21. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):854-8.
22. Arısan K. *Propedötik/Kadın Doğum*, 1. basım, Çeltüt Matbaası, İstanbul, 1993.
23. Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Ed: Glass RH, Kase NG, Speroff L. Williams and Wilkins. 5th edition, pp. 121-63, Baltimore, ABD, 1989.
24. 'Hormon Replasman Tedavisi' Konsensus Sonuçları. Türkiye Menopoz ve Obstetri Derneği, Türkiye Jinekoloji Obstetri Derneği. s. 1-4, Türkiye, 2002.
25. Gezer A, Şentürk L, Ertüngealp E. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, s.1163-80, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004.

26. Judd HL. Menopause and postmenopause. Ed: Judd HL, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, Appleton Lange. pp.1061-83, California, ABD, 1991.
27. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Klimakteryum ve Menopoz. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, s. 1319-51, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996.
28. Jonathan S, Berek MD. Novak Jinekoloji, s.1109-39, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
29. Griffing GT, Allen SH. Estrogen replacement therapy at menopause. How benefits outweigh risks. Postgrad Med 1994;96(5):131-40.
30. Martin J, Rodan AG. Coupling of bone resorption and formation during bone remodeling. Ed: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, Osteoporosis. Academic Press, pp. 189-212, San Diego, ABD, 2001.
31. Lian J, Stein G. Osteoblast biology. Ed: Marcus R, Feldmann DD, Kelsey J, Osteoporosis. Academic Press, pp. 21-71, San Diego, ABD,2001.
32. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in pediatrics. Isr Med Assoc J 2003;5(7):509-15.
33. Cook MJ. Perimenopause: An opportunity for health promotion. JOGNN 1992;22:3.
34. Hammond CB. Climacteric. Ed: Scott JR, Discoio PJ, Hammond CB, Spellacy WN, Danforhs Obstetrics and Gynecology, 7th edition, pp. 771-89, Lippincott, Philadelphia, 1994.
35. Aydınöz Ö. Sırt ve Göğüs Bölgeleri Mekaniği. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon A.B.D. Mezuniyet Sonrası Tıp Etkinlikleri, s. 13-8, İstanbul, 2001.
36. Blumsohn A. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Treatment. Lippincott. pp. 161-82, New York, ABD, 1995.
37. Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? J Bone Miner Res 1995;10(2):175-7.
38. Melton LJ. Epidemiology of fractures. Lippincott. 2nd edition, pp. 224-55, New York, ABD, 1995.

39. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Bergstrom R. Risk factors for fractures of the distal forearm: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 1994;4(6):298-304.
40. Ferrari S, Rizzeloli R, Bonjour JP. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):294-300.
41. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int* 2001;12(8):688-98.
42. Dawson-Hughes B. Osteoporosis: Etiology, Treatment and Management. Ed: Riggs BL, Melton III, Lippincott-Raven. pp. 335-50, ABD, 1995.
43. Finkelstein JS. Osteoporosis. Ed: Goldman L, Ausiello D, Cecil Textbook of Medicine. International edition, pp.1547-55, Pennsylvania, ABD, 2004.
44. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367(9527):2010-8.
45. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000;247(2):260-8.
46. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, Cano RP, Perez AD. Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11(8):714-20.
47. Kleerekoper M. Evaluation of patient with osteoporosis or at risk for osteoporosis. Ed: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, Osteoporosis, Academic Press, pp. 403-9, San Diego, ABD, 2001.
48. Sepici V. Osteoporosis tanısında laboratuvar testleri. Osteoporosis, İstanbul, 2002.
49. Gökçe-Kutsal Y. Erkeklerde Osteoporoz. Ed: Gökçe-Kutsal Y, Modern Tıp Seminerleri (19), s. 143-55, Güneş Kitabevi, Ankara, 2001.
50. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. Ed: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, Osteoporosis. Academic Press, pp. 631-50, San Diego, ABD, 2001.

51. Civitelli R. Calcitonin for treatment of osteoporosis. Ed: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J, Osteoporos. Academic Press, pp. 651-73, San Diego, ABD, 2001.
52. Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16(8):1408-15.
53. Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mule R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1691-7.
54. 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):716-22.
55. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
56. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.
57. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43.
58. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1463-70.
59. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 2003;78(12):1457-9.
60. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, Hayami T, Endo E, Yazawa T, et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006;17(11):1608-14.
61. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women

with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1212-21.

62. Neuprez A, Bruyere O, Collette J, Reginster JY. Vitamin D inadequacy in Belgian postmenopausal osteoporotic women. *BMC Public Health* 2007;7:64.

63. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Ishikawa M, Tsuchiya Y, Hyodo K, et al. Vitamin D status, bone mass, and bone metabolism in home-dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 2008;42(2):271-7.

64. von Muhlen DG, Greendale GA, Garland CF, Wan L, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and bone mineral density in community-dwelling older women: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1721-6.

65. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;8 Suppl 2:S3-6.

66. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.

67. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, et al. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003;33(4):323-31.

68. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14(7):577-82.

69. Saadi HF, Nagelkerke N, Benedict S, Qazaq HS, Zilahi E, Mohamadiyeh MK, et al. Predictors and relationships of serum 25 hydroxyvitamin D concentration with bone turnover markers, bone mineral density, and vitamin D receptor genotype in Emirati women. *Bone* 2006;39(5):1136-43.

70. Iki M, Morita A, Ikeda Y, Sato Y, Akiba T, Matsumoto T, et al. Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1086-95.

71. Shihadeh Y. Güneşe maruz kalma şekillerinin D vitamini üretimi rolü. Uzmanlık tezi, İstanbul, 1998.

72. Shaunak S, Ang L, Maxwell JD. Osteomalasia presenting as pathological fracture during pregnancy in Asian women of high social class. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;16(6503):1215.
73. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Sedaghat M, Pajouhi M, Bastan-Hagh MH, et al. The status of biochemical parameters in varying degrees of vitamin D deficiency. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):213-8.
74. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):619-30.
75. Francisco B, Luiz G, Patricia D, Catia E, Cristina F. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endoc Metab* 2006;50(4):640-6.
76. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1641-8.
77. Vanderschueren D, Gevers G, Dequeker J, Geusens P, Nijs J, Devos P, et al. Seasonal variation in bone metabolism in young healthy subjects. *Calcif Tissue Int* 1991;49(2):84-9.
78. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346(8969):207-10.
79. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26(12):2675-80.