



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS
HASTALARINDA D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. ZEHRA YEĞİN

(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ALTUĞ KUT

ANKARA – 2014

TEŞEKKÜR SAYFASI

Başta modern Türkiye Cumhuriyetini bizlere emanet eden ulu önderimiz Mustafa Kemal ATATÜRK'e, Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışması boyunca her zaman yanımda olan, destekleyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Rengin ERDAL'a; danışmanlığımı yürüten, bana bu konuda çalışma imkanı sağlayan, önemli tecrübeleri ile bana yol gösteren ve aile hekimliği disiplinini bize aşıl原因an değerli hocam Doç. Dr. Altuğ KUT'a ve bu süreçte bana her an yardımcı olan Uzm. Dr. Cihan FİDAN'a desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Eğitimim süresinde bana zevkli bir çalışma ortamı sunan, destekleriyle katkıda bulunan hocalarım ve tüm uzmanlarıma, hep yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, özveri ile çalışan hemşire ve personellerimize teşekkür ederim. Rotasyonlarım sırasında deneyimlerinden yararlandığım Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Genel Cerrahi, Psikiyatri, Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyeleri ve asistanlarına eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren canım annem, babam, kardeşlerime ve bu çalışmayı başarıyla tamamlamam için bana sıcak bir yuva sunan, çalışmam için güç ve destek veren sevgili eşim ve minik oğluma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Zehra YEĞİN

ÖZET

D vitamini yetersizliği ve eksikliği, dünyada ve ülkemizde önemli sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Yaygın toplumsal etkileri olan bu sağlık problemi morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir. D vitamininin sinir sistemine olan etkileri anlaşıldıktan sonra, bilişsel fonksiyonlara olan etkileri gündeme gelmiş ve birçok bilimsel çalışmaya konu olmuştur.

Diyabet hastalığı, önemli bir halk sağlığı sorunu olup; vücutta birçok doku ve organı etkilemekte, uzun dönemde bilişsel fonksiyonlarda da bozulmaya yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar diyabet hastalarında D vitamini eksikliğinin sık görüldüğünü göstermektedir. Son zamanlarda D vitamininin diyabet ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi önemli araştırmalara konu olmuştur, ancak hala bu konuda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Tip 2 diyabetes mellitus (DM) hastalarında saptanan D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla; D vitamini eksikliği olan 118 Tip 2 DM hastası denek grubu, D vitamini eksikliği olmayan 118 Tip 2 DM hastası da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma gruplarının bilişsel fonksiyonları Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) ile değerlendirilmiştir. Bu test ile hastaların oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan durumu hakkında veri toplanmıştır.

Sonuç olarak; katılımcıların D vitamini düzeyi ile bilişsel fonksiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar sözcük: D vitamini, Diyabetes Mellitus, Bilişsel Bozulma

SUMMARY

Vitamin D insufficiency and deficiency is one of the major health problems in the world and in our country. This health problem, which is a common community concern, is closely associated with morbidity and mortality. After understanding the effects of vitamin D on the nervous system, debates regarding the effects on cognitive functions has been made, which were later on subject to many scientific studies.

Diabetes mellitus (DM) is a major public health concern, which affects many tissues and organs in the body and in the long term also may lead to deterioration in cognitive functions. Studies demonstrate that vitamin D deficiency is common in patients with diabetes. Recently, vitamin D effects on diabetes and cognitive functions has been the subject to a lot of major research, but studies on this issue are still insufficient.

This study investigated the effects of vitamin D deficiency in patients with Type 2 DM on cognitive functions. For this goal; 118 Type 2 DM patients with vitamin D deficiency were included as a subject group, and 118 Type 2 DM patients without vitamin D deficiency were included in the study as a control group. The cognitive functions of study groups were evaluated with Mini Mental Status Examination Test (MMSE). By this test, data were collected about the orientation, registration, attention, calculation, recall and language abilities of patients.

In conclusion; there was no significant correlation between vitamin D levels and cognitive functions of participants.

Key words: Vitamin D, Diabetes Mellitus, Cognitive Impairment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BİLİŞSEL GELİŞİM	2
2.1.1 BİLİŞSEL GELİŞİM SÜRECİ	2
2.1.1.1 JEROME BRUNER'İN BİLİŞSEL GELİŞİM DÖNEMLERİ	4
2.1.1.2 JEAN PIAGET'İN BİLİŞSEL GELİŞİM DÖNEMLERİ	5
2.1.2 BİLİŞSEL BOZULMALAR	6
2.1.3 BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI	7
2.1.3.1 HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK	7
2.1.3.2 DEMANS	12
2.1.3.3 ALZHEİMER HASTALIĞI	14
2.2. DİYABETES MELLİTUS	18
2.2.1 TANIMI	18
2.2.2 DİYABETİN SINIFLAMASI	20
2.2.2.1 PREDİYABET	20
2.2.2.2 TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	23

2.2.2.3 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	26
2.2.2.4 TİP 2 DİYABET VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR	28
2.3. D VİTAMİNİ	30
2.3.1 GENEL BİLGİLER	30
2.3.2 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ	38
2.3.3 D VİTAMİNİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. ARAŞTIRMA PROJESİ	42
3.2. ARAŞTIRMA BÖLGESİ	42
3.3. ARAŞTIRMA EVRENİ VE EVRENİN TANITILMASI	42
3.3.1 ARAŞTIRMANIN EVRENİ	42
3.3.2 ARAŞTIRMAYA KABUL KRİTERLERİ	42
3.3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	43
3.3.4 ARAŞTIRMANIN TİPİ	43
3.3.5 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	43
3.3.6 ARAŞTIRMAYA KATILIM ORANI	43
3.3.7 ARAŞTIRMANIN VERİ KAYNAKLARI	44
3.3.8 ARAŞTIRMAYI UYGULAYANLAR VE UYGULAMA ŞEKLİ	44
3.3.9 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	45
3.3.10 ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	45

4. BULGULAR	47
4.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	47
4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DİYABET HASTALIĞININ ÖZELLİKLERİ	49
4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ	50
4.4.ÇALIŞMA GRUPLARINDA BİLİŞSEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ	52
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	57
7. KAYNAKLAR	58
8. EKLER	73
EK-1: MİNİMENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ	73
EK-2: MİNİMENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ UYGULAMA KILAVUZU	75
EK-3: BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	79

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABCCB: ATP Binding Cassette C8

ADB: Amerikan Diyabet Birliği

AH: Alzheimer Hastalığı

AİDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

(Acquired Immune Deficiency Syndrome)

APG: Açlık Plazma Glukozu

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (Brain Computed Tomography)

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BLK: Beta Lenfosit Spesifik Kinaz

CEL: Carboxyl Ester Lipase

DBP: D Vitamini Bağlayıcı Protein

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksi-ribonükleik asit

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

(European Association of the Study of Diabetes)

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

FGF-23: Fibroblast Kökenli Büyüme Faktörü-23

(Fibroblast Growth Factor-23)

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GK: Glukokortikosteroid

HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A

HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virusü (Human Immunodeficiency Virus)

HBB: Hafif Bilişsel Bozukluk

HNF-1 α : Hepatosit Nükleer Faktör-1 α

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu (Impaired Fasting Glucose)

IFN- γ : İnterferon- γ

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (İnsulin-like Growth Factor-1)

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (Impaired Glucose Tolerance)

INS: İnsülin

IPF-1: İnsülin Promotor Faktör-1 (Insulin Promotor Factor-1)

IU: İnternasyonal Ünite (Internatinal Unite)

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KCNJ11: Potassium Inverdity-Retifying Channel J11

KH: Karbonhidrat

KLF-11: Kruppel Benzeri Faktör-11 (Kruppel Like Factor-11)

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult

(Yetişkin Latent Otoimmün Diyabet)

MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

(Mini Mental Status Examination Test)

MRI: Magnetik Rezonans İnceleme (Magnetic Resonance Study)

Neuro D1: Nörojenik Diferansiyasyon 1

NFY: Nörofibriler Yumaklar

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Denetleme Anketleri

(National Health and Nutrition. Examination Survey)

NP: Nöritik Plaklar

NSAID: Non-Steroidal Anti-inflamatuar İlaç

(Non-steroidal Anti-inflamatuar Drug)

OAD: Oral Antidiyabetik İlaç (Oral Antidiabetic Drug)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi (Oral Glucose Tolerance Test)

PAX 4: Pained Box 4

PG: Plazma Glukozu

PTH: Paratiroid Hormon

SMBG: Self Monitoring of Blood Glucose (Kendi Kan Şekerini İzleme)

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

(Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi)

TBT: Tibbi Beslenme Tedavisi

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör- α (Tumor Necrosis Factor- α)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

VD: Vasküler Demans (Vascular Demantia)

VDR: Vitamin D Reseptörü (Vitamin D receptor)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Demans Nedenleri	13
Tablo 2. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmanın Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	19
Tablo 3. Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması	21
Tablo 4. Sık Kullanılan Vitamin D Metabolitleri ve Analogları	31
Tablo 5. Vitamin D ve Metabolitleri	33
Tablo 6. Çalışma Takvimi, Haziran 2013 - Kasım 2014	46
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Demografik Özelliklerinin Dağılımı	48
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Diyabet Hastalığı Sürelerinin Dağılımı	49
Tablo 9. Çalışma Gruplarının Diyabet Hastalığı Tedavi Biçimlerinin Dağılımı	50
Tablo 10. Gruplar Arası D Vitamini Düzeyinin İstatistiksel Sonuçları	51
Tablo 11. Gruplar Arası D Vitamini Düzeyinin Diyabet Süresine Göre İstatistiksel Değerlendirilmesi	51
Tablo 12. D Vitamini Eksikliğinin Grupların Bilişsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

21. yüzyılda dünya çapında yaklaşık bir milyar insanda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir ve bu rakam gittikçe artmaktadır (1, 2). Önemli sağlık sorunlarından birisi olan D vitamini yetersizliği ve eksikliği, serum 25(OH) kolekalsiferol düzeyinin ölçülmesiyle belirlenir.

Birçok çalışmada, düşük serum 25(OH)D seviyelerinin bilişsel fonksiyon bozuklukları ve demans ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3-9). Bazı klinik çalışmalarda da D vitamini replasmanının bilişsel fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olduğunu ileri sürülmüştür (1, 10). Ayrıca hayvan deneyleri ve in vitro deneylerde D vitaminin nöroprotektif olduğunu göstermektedir (11-13).

David ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada, 6 yıldan uzun süre düşük 25(OH)D seviyesi olan yaşlı kişilerde, bilişsel bozulma riskinde artış saptanmış ve çalışmaya göre bu kişilerde demans gelişebileceği ya da bilişsel bozulmaya yatkın kişiler olabileceği vurgulanmıştır (14).

Tip 2 DM; insülin direnci, artmış karaciğer glikoz üretimi ve β -hücre yıkımı sonucunda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda artan kanıtlar D vitamini eksikliğinin de Tip 2 DM patolojisi üzerinde rol oynadığını göstermektedir (15-22). Ters olarak; DM hastalarında yüksek oranda görülen vitamin D hipovitaminozu varlığı, birçok nedene bağlı olarak klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (23, 24). Yapılan çalışmalarda 25(OH)D konsantrasyonu Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre

daha düşük olup; Tip 2 diyabeti olan bireylerde, vitamin D hipovitaminozu prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (25, 26).

Diyabet, uzun dönem komplikasyonları incelendiğinde bilişsel fonksiyon bozukluğuna yol açan kronik bir hastalık olup; artmış sıklığı nedeniyle tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (11, 27, 28). Bu nedenle diyabet, bilişsel bozulma ve demans arasındaki ilişkinin gücü ve niteliği iyi kavranmalıdır (29, 30).

D vitamininin diyabet üzerine ve bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ve bunların birbiriyle olan ilişkileri son zamanlarda önemli araştırmalara konu olmuştur (31, 32).

Bu çalışmada, Tip 2 Diyabetes Mellituslu hastalarda D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonlara etkisini göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİLİŞSEL GELİŞİM

2.1.1 BİLİŞSEL GELİŞİM SÜRECİ

Biliş, farklı zihinsel yapı, süreç ve işlevin bir araya gelerek oluşturduğu bir üst işlem mekanizmasıdır. Bilişsel sistem, sadece uyarıcıları duyumsayıp, algılama, öğrenilip belleğe yerleştirme ve istenildiğinde hatırlanmasını sağlamakla kalmayıp aynı zamanda, şema ve kurulumları koruma, gerektiğinde değiştirme, yeniden oluşturma, bozucu etkilere karşı koyma, zaman ve mekan üzerinde olayları bütünleyebilme gibi özelliklere sahip olup belleği tarama, bellek izleri üzerinde çalışma, stratejiler kurup değiştirme, planlar yapma özetle tüm zihinsel faaliyetleri yönetmektedir (33). Bireyin çevresindeki dünyayı anlama ve öğrenmesini sağlayan, zihinsel faaliyetlerdeki girişime **bilişsel gelişim** adı verilir (34). Bilişsel gelişim

bebeklikten yetişkinliğe kadar bireyin, dünyayı anlama yollarının daha karmaşık ve etkili hale gelme sürecidir (35). Bilişsel gelişim yaşla birlikte; düşünme, öğrenme ve hatırlama süreçlerinde olan değişimlerdir ve bireydeki akıl yürütme, düşünme, bellek ve dildeki değişimleri kapsar (36).

Çocuklarda bilişsel gelişim sürecinde etkili 2 unsur vardır: yakınsal çevre ve sosyal çevre. Jean Piaget ve Jerome Bruner bilişsel gelişim süreci ile yakın ilgilenmiş ve bilişsel gelişimin en önemli kurucularından olan bilim adamları olup, çocuğun çevresindeki dünyayı değişik yaşlarda, nasıl ve niçin böyle gördüğünü ve algıladığını belirlemeye çalışmışlardır. J. Piaget'e göre insanın doğumla gelen yetenekleri 5 ana başlıkta incelenmektedir (37).

a. ŞEMA: Dünyayı tanımak için zihinde oluşan algı çerçevesidir. Bireyin çevresindeki dünyayı anlamak için geliştirdiği bir bilgisayar programı gibidir. Şemalar, insanın çevresindeki problemleri anlama, çözme, dünyayla baş etme yolları yapıları olarak düşünülebilir. Şema yeni gelen bilginin yerleştirileceği bir çerçevedir (37).

b. ÖZÜMSEME: Yeni tanınan şeyin şemaya yerleştirilmesidir. Bireyin, kendisinde var olan bilişsel yapılarla (şemalarla) çevresine uyumunu sağlayan bilişsel bir süreçtir. Çocuğun karşılaştığı yeni bir olayı, fikri, objeyi kendisinde daha önce var olan bilişsel yapı içine alması sürecidir. Çevresine, kendisinde var olan bilişsel yapılarla tepkide bulunmasıdır (37).

c. UYUM SAĞLAMA (UYUM): Şemayı değiştirmedi. Dışarıdan gelen uyarıcıları, bireyin, sürekli olarak kendisinde var olan yapıları içine alması ve onlara göre tepkide bulunması, gelişimi sınırlandırır. Bu nedenle, yeni obje, olay, durumları anlamak, bilmek için var olan yapıların yeniden şekillendirilmesi, biçimlendirilmesi de gerekmektedir. Mevcut

şemayı yeni durumlara, objelere, olaylara göre yeniden değiştirme, biçimlendirme, şekillendirme sürecine “uyum” denir (37).

d. ORGANİZE ETME: Piaget’e göre, çocuk için yeni olan her şey bilişsel dengeyi bozar, özümseme ve uyum süreçleri ile bu denge yeniden kurulur. Böylece keşfetme ve anlama sürecine bağlı olarak davranışlar yeniden organize edilir (37).

e. UZLAŞMA: Tüm organizmalar, doğuştan kendileri ve başkaları ile uzlaşmacı ilişkiler kuracak özelliktedir. Yani organizmanın tüm donanımı, en yüksek uyumunu sağlamaya yöneliktir (37).

2.1.1.1 JEROME BRUNER’İN BİLİŞSEL GELİŞİM DÖNEMLERİ

Eylemsel Dönem (0-3 yaş): Bu dönemde çocuk, çevreyi eylemlerle anlar; çevresindeki nesnelere ilgili yaşantıyı onlara dokunarak, vurarak, ısırarak, hareket ettirerek kazanır. Bu dönemde çocuğa bisiklete binmeyi öğretirken, ne sözel sembol, ne de imge kullanabilirsiniz. Çocuklar en kolay psikomotor eylemlerle öğrenebilir (37, 38).

İmgesel Dönem (3-6 yaş): Bu dönemde bilgi, imgelerle taşınmaktadır. Görsel bellek gelişmiştir. Çocuğun kararları dile değil, duyu organları yoluyla edindiği duygusal etkilere dayalıdır. Herhangi nesneyi, olayı, durumu nasıl algıarlarsa zihinlerinde o şekilde canlandırır. Bu dönem Piaget’in İşlem Öncesi Dönemine denk gelmektedir (37, 38).

Sembolik Dönem (6-18 yaş): Çocuk artık bu dönemde etkinlik ya da algının anlamını açıklayan sembolleri kullanır. Müzik, matematik, dil, mantık vb. sembollerini kullanarak

iletişim kurabilir. Eylemlerle ve imgelerle açıklanamayan olay, nesne ve durumlar daha kolay ve etkili ifade edilebilir (37, 38).

2.1.1.2 JEAN PİAGET'İN BİLİŞSEL GELİŞİM DÖNEMLERİ

Duyusal Motor Dönemi (0-2 yaş): Bu dönemde çocuklar dünyayı anlamlandırmak için duyuşal ve motor yeteneklerini kullanırlar. Kendisini dış dünyadan ayırt etme, refleksif davranışlardan amaçlı davranışlara geçilir. Yani başlangıçta istemsiz hareketlerden oluşan hareketler bu dönemin sonunda belli bir amaca yönelir (34, 39).

İşlem Öncesi Dönem (2-7 yaş): Bu evredeki çocuklar henüz olaylar ya da nesnelar arasında mantıksal ilişki kuramazlar. Olayları oluşturan nedenler ve sonuçlar arasındaki ilişkileri anlayacak bilişsel yeterlik oluşmaz. Böylece çocukta işlem yapacak bilişsel yeterlik olmadığı için bu evreye işlem öncesi denilmektedir. Çevresindeki olay ve nesnelari çeşitli sembollerle ifade edebilir, ancak mantıksal düşünme henüz gelişmemiştir (34, 39).

Somut işlemsel Dönem (7-11 yaş): İlköğretimin ilk 5 yılına denk gelen bu dönemde, ben-merkezci konuşma ve düşünce önemli ölçüde azalır, çocuk bilişsel güçlüklerin üstesinden gelmeye başlar. Çocuklar bu dönemde sıralama, sınıflandırma ve karşılaştırma işlemleri için şemalar geliştirirler. Nesnelari renk, uzunluk, yapıldığı madde gibi farklı özelliklerine bağlı olarak sınıflandırabilirler (34, 39).

Soyut işlemsel Dönem (11 yaş üzeri): Soyut düşünebilme yeteneği, ergenin kişiliğini ve davranışlarını çeşitli biçimlerde etkiler. Soyut düşüncenin gelişmesiyle birlikte ergenin

kişilik ve davranışlarında başlıca idealizm, uyuşmazlık, benmerkezcilik, uyma ve yaşam planı gibi alanlarda değişimler ortaya çıkmaktadır (34, 39).

2.1.2 BİLİŞSEL BOZULMALAR

Bilişsel bozulmalar, kendini bilişsel kayıplar ile gösterir ve kliniğe amnezi, afazi, agnozi ve apraksi (4A belirtisi) olarak yansır (40, 41).

Amnezi: Alzheimer hastalığında bellek kaybı erken ve kaçınılmazdır. Yakın anılar uzak anılardan önce kaybolur. Ancak hastalık ilerledikçe bütün bellek süreçleri bozulmaktadır. Aynı soruların ve konuların tekrarlanması, özel eşyanın kaybedilmesi, randevuların unutulması gibi durumlardan yakınmaktadır (41).

Afazi: Dil sorunları çoğu hastada tanı konduğunda vardır. Kelime bulma güçlüğü (nominal disfazi) gözlenen erken fenomenlerdendir. Dolaylı anlatımlar, tekrarlar ve alternatif ifadeler buna eşlik eder (41).

Agnozi: Alzheimer hastalığında, hastalarda nesnelere tanıma gibi adlandırmada da zorluk olabilir. Tanınmayan nesnelere günlük işleyiş için önemiyse, bu durum kişinin bakım ihtiyaçlarını ve güvenliğini etkileyebilir (41).

Apraksi: Motor bozukluklara bağlı olmadan karmaşık görevleri yapmada güçlükler görülmesidir. Alzheimer hastalığının orta aşamalarında belirgin hale gelir. Sıklıkla asimetrik olarak tek bir ekstremiteye ait ilerleyici beceriksizlik, sakarlık bu tablonun temel özelliğidir (41).

2.1.3 BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.1.3.1 HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

Yaşlanmaya bağlı bellek bozukluğu ile erken evre demans arasındaki semptom yelpazesinde yer alır. Prevalansı 65 yaş üzeri popülasyonda %17 civarındır (40). Petersen ve arkadaşları tarafından 1999’da tanımlanan “Hafif Bilişsel Bozukluk” (HBB), bir bireyin bilişsel işlevlerinde, o birey için alışıldık olana nazaran bir miktar gerileme olması ama bu gerilemenin bir demans tanısı konmasına yetecek kadar şiddetli olmaması halini tanımlayan bir klinik tablodur (42). Günümüzde geçerli demans kriterleri, bilişsel işlevlerin (ör. bellek, lisan, dikkat, görsel-uzaysal ve yürütücü işlevler) kişinin gündelik yaşamını bağımsız olarak sürdürmesini engelleyecek kadar bozulmasını gerektirirken, HBB bu aşamadan daha önce, bireyin gündelik yaşamında herhangi bir aşikar sorunun olmadığı evredir. Bir anlamda, “sağlıklı” ile “demans” arasında yer alan, patolojik bir geçiş evresidir (43).

Bir klinik tabloyu HBB olarak adlandırabilmek için, bireyin ve/veya bireyi yakından tanıyan birinin, bireyin bilişsel işlevlerinde eskiye oranla bir gerileme olduğundan şikayet etmesi (subjektif komponent) ve standardize nöropsikolojik testlerde bilişsel işlevlerde bozukluk varlığının gösterilmesi (objektif komponent) ama bireyin gündelik yaşamında bu nedenle bir sorun olmaması (demans olmaması) gereklidir (44). HBB her ne kadar bir demans

tablosu değilse de, demans gelişimi açısından riskin artmış olduğu bir durum anlamına da gelmektedir (45). Altmışbeş yaşından yaşlı bireylerin her yıl yaklaşık % 1-2 kadarında demans gelişirken, HBB bulunan hastalarda bu oran % 10-15 kadardır (46). Dolayısıyla, HBB demans açısından bir uyarı işareti olarak kabul edilmeli ve hekimi alta yatan etyoloji açısından araştırma yapmaya ve düzeltilebilir olanları düzeltmeye yönelmelidir. HBB bozukluğa yol açan etyolojiler, dejeneratif, vasküler, psikiyatrik (depresyon) ve diğer (enfeksiyöz, metabolik, paraneoplastik gibi) başlıkları altında toplanabilir (46).

Günümüzdeki demansların büyük kısmı dejeneratif etyolojilidir, dolayısıyla HBB'ların çoğunun altında dejeneratif bir etyoloji yatmaktadır. Dejeneratif demansların çok büyük bir kısmının yıllar içinde, yavaş ve sinsi bir progresyon gösterdiği düşünülürse, demansın uzunca bir HBB evresini takiben ortaya çıkması söz konusudur. Bu açıdan bakılınca, beyinde patolojik değişimlerin başlamış olduğu ama henüz günlük yaşamı etkileyecek kadar ilerlemiş olmadığı HBB evresi, teorik olarak tedaviye başlamak için en uygun evredir. Böylece, hastanın uzun vadedeki kazancının maksimum olması sağlanabilir (47).

Klinik Özellikler

Hafif bilişsel bozukluk tanısı, hekimin hastayı detaylı olarak değerlendirmesine dayanmaktadır ve tanıyı kolayca kesinleştirecek bir tetkik yöntemi yoktur (42). Dolayısıyla tanı koymada en önemli araçlar; anamnez, fizik muayene ve nörolojik muayene olup, tetkik yöntemleri tanıyı destekleyici veya dışlayıcı olma işlevini görürler. HBB kavramı ve tanı kriterleri, dejeneratif demanslar ve HBB hakkındaki bilgi birikimi yıllar içinde arttıkça, genişlemiş ve değişmiştir. Petersen ve ark.'nın 1999'daki ilk HBB tanımı ve tanı kriterleri, bellek kusuru şikayetinin varlığını şart koşmaktayken (42), günümüzde farklı alt tiplerde

HBB'lar olduğu, bunların bir kısmında bellek kusuru olmayıp başkaca bir veya birden çok bilişsel işlev sorunu olduğu bilinmektedir.

Winblad ve ark. tarafından 2004 yılında yayınlanan ve demans konusunda uzman olan kişilerin görüş birliğine dayanan HBB kriterleri şöyledir (48):

1. Hasta demans durumunda değildir ama normal de değildir.
2. Hastada eski haline oranla bir bilişsel gerileme söz konusudur ve bunun subjektif ve objektif kanıtları vardır; bunlar hastanın kendisi ve/veya hastayı yakından tanıyan birinin zaman içindeki bilişsel gerilemeye dair verdiği subjektif bilgiler ve bilişsel işlevlerdeki gerilemenin objektif ölçümüdür.
3. Günlük yaşam aktiviteleri bozulmamıştır ve alet/araç kullanımı gerektiren karmaşık işlevler ya tamamen salimdir, ya da en fazlasından biraz bozulmuştur. Hastanın hekime başvurmasına neden olan subjektif şikayet bakımından en önemli nokta, “hastanın eski haline oranla” progressif bir gerilemenin olmasıdır. Anamnez sorgulaması bu noktayı açıkça ortaya koyacak örnekleri içerecek detayda yapılmalıdır.

Tanının diğeri bir önemli noktası, bu gerilemenin nöropsikolojik testlerde objektif bir yansımaları olup olmadığıdır. Nöropsikolojik testlerin sonuçları normal ise, hasta büyük olasılıkla HBB değil, “Sağlıklı ama Endişeli Yaşlı” denen kategoriye girecektir. Öte yandan, zaman darlığı ve uygulama kolaylığı açısından tercih edilen kısa mental durum testleri (ör. Mini Mental Durum Muayenesi, Kısa Bilişsel Muayene gibi) demansı hedefleyen kaba tarama testleri olup HBB'deki çok hafif bilişsel bozuklukları sıklıkla saptayamazlar (49). Bu tür kısa testlerde normal sonuç alınan hastalardaki HBB'da sıklıkla böyle olacaktır, daha detaylı nöropsikolojik testlerle değerlendirme gerekir. Bu konudaki genel kural, herhangi bir

nöropsikolojik testte ortalamanın 1 ila 2 standart sapma kadar altındaki performansın objektif bir defisit göstergesi olarak kabul edilmesidir (49).

Hekim, bilişsel bozukluğun hastanın gündelik yaşamında bir soruna neden olup olmadığını da mutlaka sorgulamalıdır. HBB durumunda, temel veya aletli/araçlı günlük yaşam aktivitelerinde (ör. araba kullanma, alışveriş yapma, telefon kullanma, mali konuların idaresi, ilaçlarını kullanma, yemek pişirme, giyinme, özbakım gibi) hiçbir önemli sorun olmaması gerekir. Ama bilişsel bozukluğun yol açtığı sorunlar arasına, nadir de olsa yaşanabilir. Öte yandan, bilişsel bozukluk nedeniyle günlük yaşam aktivitelerinde sürekli sorun yaşıyorsa, HBB değil demans tanısı düşünülmelidir.

Laboratuvar

HBB, tıpkı bir demans gibi ele alınmalı ve HBB'un tedavi edilebilir nedenlerini aramak için gerekli tetkikler yapılmalıdır. Mutlaka yapılması önerilen kan tetkikleri şunlardır: Tam kan sayımı, sedimentasyon, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tiroid stimüle edici hormon, vitamin B12, folik asit. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) veya beyin magnetik rezonans incelemesi (MRI) intrakraniyal lezyonları ve normal basınçlı hidrosefaliyi dışlamaya yardımcı olur ve beynin vasküler yükünü, serebral atrofinin paternini ve hipokampal hacim kaybını ortaya koymak için de yararlıdır. Atrofinin sadece görsel olarak değerlendirilmesi bile tanıya yardımcı olabilir (50-52).

Yukarıdaki tetkikler tüm HBB hastalarında yapılması gereken tetkiklerdir. Anamnez bilgileri ve fizik ve nörolojik muayene bulguları dejeneratif demanslarda beklenmeyen sıradışı özellikler taşıyan hastalarda immünolojik tetkikler (Anti nükleer antikor, antifosfolipid, anti-tiroid peroksidaz antikorları), anti-HIV, Borrelia antikorları, idrar tetkiki,

kanda ilaç düzeyleri, idrarda ağır metal taraması, paraneoplastik tarama, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), elektroensefalografi (EEG) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkiki yapılabilir (53, 54).

Doğal Seyir ve Takip

Eğer hastanın nöropsikolojik test sonuçları normal sınırlar içindeyse ve gündelik yaşamında sorun yoksa, hastaya “Normal” veya “Sağlıklı ama Endişeli Yaşlı” tanısı konabilir. Bu durumda, hastaya bilişsel şikayetlerinin ilerleme riskinin düşük olduğu söylenmelidir. Ek olarak, sağlıklı herkese demans riskini düşürme açısından önerilenler (kardiovasküler risk faktörlerinin düzeltilmesi ve fiziksel ve zihinsel olarak aktif bir yaşam tarzı) bu kişilere de önerilmelidir. HBB etyolojisi olarak geri dönüşlü bir etyoloji (ör. depresyon, hipotiroidi, normal basınçlı hidrosefali) saptanmış olabilir. Bu durumda hasta, ilgili branş hekimine yönlendirilerek tedavisi yapılmalıdır. Hastaya, şikayetleri geri dönüşlü tablonun tedavisi tamamlandıktan sonra da devam eder veya progresyon gösterirse, tekrar başvurması söylenmelidir. Normal kişiler için geçerli olan öneri ve yönlendirmeler bu hastalar için de geçerlidir (47).

Eğer HBB etyolojisinin geri dönüşlü olmadığı düşünülüyorsa, hastaya şikayetlerinin ilerleme riskinin artmış olduğu ve takibe alınması gerektiği söylenmelidir. Öte yandan, HBB olan tüm hastaların demans geliştirmedeği de vurgulanmalıdır. Çünkü bazı etyolojiler oldukça stabil veya çok yavaş progressif olma eğilimindedir (ör. vasküler, hippokampal skleroz gibi) (55).

Tedavi

Nörodejeneratif kökenli HBB, nörodejeneratif prosesin beyinde başlamış ama günlük yaşamı etkileyecek kadar ilerlememiş olduğu evre olup, tedavi başlanması durumunda hastanın uzun vadede en fazla yararı göreceği evredir (47).

Son kılavuzlar, HBB olan hastalarda tedavi önermemekte, ancak hastaların kullandıkları ilaçların listesinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesini ve bilişsel durum üzerine etkileri açısından değerlendirilmesini önermektedir. Gereksiz ilaç kullanımını durdurmak veya azaltmak bile bilişsel iyiliği sağlamada katkılı olabilmektedir. HBB olan hastalarda asıl amaç hastanın güvenliğini ve bağımsızlığını sağlamaktır (56).

HBB şu an kabul gören bir tedavisi yoktur, ancak halen çalışmaları devam eden birçok ilaç vardır (57).

2.1.3.2 DEMANS

Demans; entellektüel yeteneklerde kayıp ve kişilikte değişikliklerle birlikte bellekte bozulma ile giden ve günlük fonksiyon düzeylerine engel olacak kadar ciddi olan bir klinik durumdur. Zihinsel fonksiyonlarda bozulma, aynı zamanda davranış değişiklikleri, psikolojik sorunlar ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma ile seyreden ilerleyici bir hastalıktır. Zihinsel fonksiyonlar deyince; bellek, dikkat, algılama, konuşma, planlama, karar verme gibi yetilerde bozulmalar akla gelir. Yaşlılıkta görülen en önemli sağlık problemlerinden biridir (41).

Beklenen ömrün uzaması ile demans sıklığı da artmaktadır. Normal yaşlanma sürecinde belli ölçülerde unutkanlık olması (beyin işlevlerindeki yavaşlamaya bağlı), karmaşık problemleri çözmek için daha fazla zamana gereksinim duymak doğaldır. Her

unutkanlık bunama belirtisi değildir. Bazı demans tipleri tedavi edilebilirken, bazılarında ise tedavi olanakları kısıtlıdır. Demans değişik nedenlere bağlı olabilir. Bir nörolojik ya da tıbbi problemin parçası olabilir.

Demans sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (58). Demans (bunama), yaşlılığın değil anormal beyin süreçlerinin bir sonucudur. Sinir hücreleri ölmekte ve yerlerine yenileri konulamamakta (atrofi), hücrelerin haberleşmesini sağlayan birleşkeler yok olmakta, kimyasal araçların miktarları azalmakta ve tüm bunların normalden daha fazla artması sonucu nörodejenerasyon olmaktadır. Demansta ortaya çıkan belirti ve bulgular; ağır bellek kaybı, soyut düşünceleri oluşturma beceriksizliği, konsantrasyon güçlüğü, gündelik ya da karmaşık işleri yapmada zorluk, kişilik değişiklikleri, şüpheli ya da garip davranışlar olarak kendini gösterir (59).

Tablo 1. Demans Nedenleri (60)

Alzheimer Hastalığı (%50-80)	Beyin Damar Hastalıkları (%5-10)
Lewy Cisimcikli Demans (%20)	Parkinson Hastalığına bağlı demans (<%5)
Metabolik Nedenli Demans -Tiroid bezi hastalıkları -Vitamin B12 yetmezliği -Kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları -Kansızlık -Kandaki elektrolitlerin dengesiz dağılımı	Toksik Nedenli Demans -Alkol -Bazı ilaçların sürekli kullanımları -Ağır metallere maruziyet
Kanser Nedenli Demans -Beyin tümörleri -Diğer kanserlerin beyine yayılımı	Enfeksiyon Hastalıklarına Bağlı Demans -AİDS -Sifiliz -Menenjit
Hidrocefaliye Bağlı Demans	Beyinin Darbelere Bağlı Hasarı Sonucu Gelişen Demans
Multiple skleroz hastalığı	Süreklilik kazanmış ruhsal hastalıklar -Şizofreni -Depresyon

2.1.3.3 ALZHEİMER HASTALIĞI

Dr. Alois Alzheimer tarafından 1907 yılında tanımlanan Alzheimer Hastalığı (AH) beynin dejeneratif bir hastalığıdır. Bilişsel işlevlerde sinsi başlangıçla yavaş ilerleyen bir azalma görülür. Bilişsel kayıplar günlük işlevleri bozacak kadar şiddetlidir ve yalnızca bellek işlevlerine münhasır olmayıp yönetsel (icrai) işlevlerde de bozulma söz konusudur. Hastalar tamamen bağımlı hale gelinceye kadar yeti yıkımı devam eder. Beynin bellek, öğrenme, muhakeme, davranış ve duygusal kontrolle ilgili alanlarını, yani korteks ve limbik sistemi etkilenir (61).

Alzheimer hastalığında nörofibriler yumaklar (NFY) ve nöritik plaklar (NP) artar; hipokampus, amigdala, beyin kabuğu, kolinerjik (Meynert'in bazal çekirdeği) ve diğer ileti yollarını (Locus seruleus) hasara uğratırlar. Ayrıca membran fosfolipid metabolizması bozulur buna bağlı membran geçirgenliğini değişir ve neticede Alzheimer hastalığı meydana gelir. Hastalığın klinik tablosu ortaya çıkmadan yıllarca önce genetik, travmatik, anoksik ve diğer etkenlerin etkileşimiyle fizyopatolojik değişiklikler olmaya başlamaktadır (62, 63).

Risk Fakörleri

Alzheimer Hastalığı için risk faktörleri şunlardır (61);

1. **Yaş:** 65 yaşın üzerinde her 5 yılda bir 2 katına çıkar.
2. **Cinsiyet:** Kadınlarda daha fazladır. Erkeklerde ise vasküler demans (VD) riski daha yüksektir. Östrojen alan kadınlarda risk yarı yarıya daha azdır.
3. **Nikotin:** Nikotinin AH için koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir. Sigara içenlerde vasküler tip demans sık görülür, belki bazı AH, VD tanısı alabilirler.
4. **Genetik ve Aile Öyküsü:** Hastaların %40'nda pozitif aile öyküsü vardır, birinci derece akrabalarda risk normal nüfusa göre 3-4 kat artar. AH'da çevresel etkileşimle

birlikte kalıtımın belirgin bir rolü vardır. Apolipoprotein E'nin ε4 alleli AH olanlarda daha sık bulunmuştur, ε2 ve ε3 alleli olanlarda risk azalmaktadır (koruyucu).

5. **Down Sendromu:** Down sendromlu hastalarda 35 yaşına kadar yaşadıklarında AH'nın nöropatolojik değişiklikleri görülmektedir.
6. **Tiroid hastalıkları:** Özellikle hipotiroidizm olgularında AH daha sıktır.
7. **NSAİD:** Bu tür ilaçları alanlarda riskin azaldığı, çünkü Romatoid Artrit ve Lepra gibi hastalıklarda AH'nın daha az görüldüğü ileri sürülmektedir.
8. **Kafa Travması:** Sık kafa travması geçirenlerde normal nüfusa göre 2-3 kat daha fazla görülür.
9. **Eğitim:** Düşük eğitim düzeyinin ileri yaşlarda AH gelişmesi için risk etmeni olduğu gösterilmiştir. Eğitimsiz bir kişinin bunama riski en az 8 yıllık eğitim görmüş bir kişiye göre 2 misli artar.
10. **Depresyon:** Erken başlangıçlı ve sık tekrarlayan depresyon geçirenlerde AH gelişme riski yüksek bulunmuştur. Kortizol düzeyi yükselmelerinin hipokampusta nöronal dejenerasyona yol açması sorumlu olabilir.

Evreleri

1-Erken Evre

- Eşyaları uygunsuz yerlere koyma.
- Yakın bellekte bozulma.
- Aynı soruları tekrar, tekrar sorma.
- Kelime bulma güçlüğü, konuşurken konuyu unutma.
- Bilinen işleri yapmakta güçlük (yemek yapma..).
- Nedensiz davranış ve duygudurum değişiklikleri.
- Bir işi başlatamama, konsantre olamama.

- Çevreye karşı ilgi azlığı.
- Kişisel görünüş ve başkalarına karşı kayıtsızlık.
- Bulunduğu yer ve zamanın farkında olmama.
- Bilinen yollarda araba kullanırken kaybolma.

2-Orta Evre

- Yakın tarihte yaşanan olayları daha fazla unutma (Uzak geçmişteki olayları daha iyi hatırlar ama bazı ayrıntıları unutabilir ve karıştırabilir.).
- Zamanı ve yerleri karıştırma (Gece yarısı alışverişe çıkmaya karar verebilir.) .
- Bildiği yerlerde kaybolma.
- Aile üyelerinin ve arkadaşlarının isimlerini unutma.
- Yemekleri ya da çaydanlığı ateşte unutma ya da ocağı söndürmeyi unutma.
- Olmayan şeyleri duyma ya da görme, kuruntular.
- Yazma ve okuma da dahil iletişim yetilerinde kayıp.
- Toplum içinde uygunsuz davranışlar.
- Özellikle geceleri artan huzursuzluk ve sıkıntı hissi.
- Saldırganlık, öfke patlamaları, içe kapanma.
- El becerisi gerektiren işlerde güçlük çekme.
- Hesap ve planlamayı gerektiren işlerde güçlük.
- İlaçları almayı sürekli unutma.

3-İleri Evre

- Belleğin ileri derecede azalması veya tam kaybı.
- Konuşma ve söyleneni anlama güçlüğü.
- Duyguların ifadesinde azalma veya tam kayıp.
- İnsanları, hatta aynadaki kendi yüzünü tanıma güçlüğü.
- İdrar ve dışkıyı tutamama.
- Hiçbir kişisel bakım işlevini yerine getirememe.
- Çiğneme ve yutmada güçlük.
- Bazı sesleri ya da cümleleri sürekli tekrarlama.
- Arkadaşlarını ve akrabalarını tanımama.
- Giyinme, yemek yeme, duş yapma, yıkanma ve tuvalete gitme konularında yardıma ya da gözetime ihtiyaç duyma.
- Sonunda tekerlekli iskemleye bağlı kalabilecek şekilde yürüme zorluğu.

Tedavi

Bilişsel belirtileri tedavi etmek için asetil kolin eksikliğinin düzenlenmeye çalışılması (donepezil, rivastigmin, galantamin) ve anti glutamaterjik ajanlar (memantin) kullanılmaktadır. Medikal tedavinin yanı sıra hastanın desteklenmesi, davranışçı yaklaşımlar, çevresel faktörlerin düzenlenmesi ve sosyal destek de çok önemlidir (58).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1 TANIMI

Diabetes Mellitus, insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır (64). Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (65).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır (65).

Tablo 2. Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmanın Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşikar DM (mg/dl)	İzole IFG * (mg/dl)	İzole IGT (mg/dl)	IFG+IGT (mg/dl)	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥ 126	100-125	< 100	100-125	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥ 200	< 140	140-199	140-199	-
Rastgele PG	≥ 200 Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥ % 6,5 (≥ 48 mmol/ml)	-	-	-	% 5,7-6,4 (39-46 mmol/ml)

*2006 yılı WHO/IDF raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

**Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes Mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2. St PG: 2. Saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslar arası Diyabet Federasyonu

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerinin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır (65).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek

yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle Tip 1 DM tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez (65).

2.2.2 DİYABETİN SINIFLAMASI

2.2.2.1 PREDİYABET

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık "Prediyabet" olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. İzole IFG için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG <140 mg/dl, buna karşılık İzole IGT için 2.st PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

WHO ve IDF'nin 2006 yılı raporunda APG 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gereken OGTT'nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için 'Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları' teriminin kullanılması tavsiye edilmektedir. Buna karşılık, ADA ve EASD 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan 'Prediyabet' teriminin değişmemesi gerektiğini savunmaktadır.

Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi A1C %5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Çeşitli toplumlarda ve bu arada Türk toplumunda yapılan çalışmalar (TURDEP-II çalışması), aslında A1C ile belirlenen Yüksek Risk Grubu'nun, IFG ve IGT'den daha ileri bir glukoz metabolizması bozukluğu olan kişileri kapsadığını ortaya koymuştur. Standart bir yöntemle yapılmış A1C testi ile yüksek riskli olarak belirlenen kişiler, aşikar diyabet gelişmesine daha yakındır ve bu sebeple diyabet önleme çalışmalarına öncelikli olarak dahil edilmelidir.

Tablo 2'de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (Tip 1 DM, Tip 2 DM ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (65).

Tablo 3. Diabetes Mellitus Etyolojik Sınıflaması

1.Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)	
A.İmmün aracılıklı B.İdiyopatik	
2.Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)	
3.Gestasyonel Diabet es Mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğum ile birlikte düzelen diyabet.	
4.Diğer spesifik diyabet tipleri	
A.Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) -20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)	E.İlaç ve kimyasal ajanlar -Atipik anti-psikotikler -β-adrenerjik ajanlar

<p>-7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</p> <p>-12.Kromozom, HNF-1α (MODY3)</p> <p>-13.Kromozom, IPF-1(MODY4)</p> <p>-17.Kromozom, HNF-1β (MODY5)</p> <p>-2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</p> <p>-2. Kromozom, KLF-11 (MODY7)</p> <p>-9. Kromozom, CEL (MODY8)</p> <p>-7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</p> <p>-11.Kromozom, INS (MODY10)</p> <p>-8. Kromozom, BLK (MODY11)</p> <p>-Mitokondriyal DNA</p> <p>-11.Kromozom, Neonatal DM (Kır 6 2,ABCCB, KCNJ11 Mutasyonu)</p> <p>-Diğerleri</p> <p>B.İnsulin etkisindeki genetik defektler</p> <p>-Leprechqunism</p> <p>-Lipotrofik diyabet</p> <p>-Rabson-Mendenhall Sendromu</p> <p>-Tip A insulin direnci</p> <p>-Diğerleri</p> <p>C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</p> <p>-Fibrokalküloz pankreatopati</p> <p>-Hemakromatoz</p> <p>-Kistik Fibroz</p> <p>-Neoplazi</p> <p>-Pankreatit</p> <p>-Travma/Pankreatektomi</p> <p>-Diğerleri</p> <p>D.Endokrinopatiler</p>	<p>-Diazoksid</p> <p>-Fenitoin</p> <p>-Glukortikoidler</p> <p>-α-interferon</p> <p>-Nikotirik asit</p> <p>-Pentamidin</p> <p>-Proteaz inhibitörleri</p> <p>-Tiyazid grubu diüretikler</p> <p>-Vacor</p> <p>-Diğerleri (post-transplant diyabet)</p> <p>F.İmmun aracılıklı nadir diyabet formları</p> <p>-Anti-insulin resptör antikorları</p> <p>-Stiff-Man sendromu</p> <p>-Diğerleri</p> <p>G.Diyabetle ilgili genetik sendromlar</p> <p>-Alström sendromu</p> <p>-Down sendromu</p> <p>-Friedreich tipi ataksi</p> <p>-Hungtinton korea</p> <p>-Klinefelter sendromu</p> <p>-Laurence-Moon-Biedt sendromu</p> <p>-Miyotonik distrofi</p> <p>-Porfiria</p> <p>-Prader-Willi sendromu</p> <p>-Turner sendromu</p> <p>-Wolfram (DIDMOAD) sendromu</p> <p>-Diğerleri</p> <p>H.İnfeksiyonlar</p> <p>-Konjenital rubella</p>
---	--

-Akromegali	-Sitomegalov irus
-Aldesteronoma	-Koksaki B
-Cushing Sendromu	-Diğerleri (Adenovirüs, kabakulak)
-Feokromasitoma	
-Glukogonoma	
-Hipertiroidi	
-Somatostatinoma	
-Diğerleri	

HNF-1 α : Hepatosit nükleer faktör-1 α , **Mody 1-10**: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-10. (matüriy onset diabetes of the young 1-10). **IPF-1**: İnsulin promotor faktör-1. **NeuroD1**: nörojenik diferansiyasyon 1. **BLK**: Beta lenfosit spesifik kinaz. **DNA**: Deoksi-ribonükleik asit. **HIV**: İnsan immun eksiklik virusu. **DIDMOAD (Wolfram sendromu)**: Diabetes insipidus, diabetis mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom. **KLF11**: Kruppel like factor 11. **CEL**: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase). **PAX4**: Pained box 4. **ABCCB**: ATP binding cassette C8. **KCNJ11**: Potassium inverdity-retifying channel J11. **INS**: İnsulin

2.2.2.2 TİP 1 DİYABETES MELLİTUS

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur. Adacık hücrelerine karşı antikolar, insüline karşı otoantikolar ve glutamik asit dekarboksilaza karşı antikolar mevcuttur. Genetik faktörler ve çevresel faktörler, ayrıca viral infeksiyonlar da etyolojide rol almaktadır (66-69).

Pek çok vakada immun yanıt sonucu Tip 1 diyabet gelişip hiperglisemi belirginleşene kadar olan süreç uzun olup aylar ve yıllar sürebilir. Dolaşımdaki insülinin neredeyse tamamen yok olduğu, plazma glukagonunun arttığı ve pankreatik β hücresinin tüm insülinojenik uyarılara cevapsız kaldığı katabolik bir hastalıktır. İnsülinin eksikliğinde sadece insülinin üç

hedef dokusu (karaciğer, kas, yağ) besinlerin girişi aksamakla kalmaz, aynı zamanda sürekli bir şekilde bu dokulardan dolaşıma, glukoz, aminoasit ve yağ asidi girişi de olur. Ayrıca yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikler ketonların üretimine ve birikmesine yol açar. Uygunsuz şekilde devam eden bu tokluktaki açlık benzeri durum ancak insülin replasmanı yapılmasıyla geri döndürülebilir (70).

Tip 1A Diyabetes Mellitus

Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A DM'te başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

Tip 1B Diyabetes Mellitus

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.

Tip 1 Diyabetes Mellitusun Özellikleri

Kalıcı hiperglisemiye sekonder ozmotik diürezin sonucu olarak, artmış idrar çıkışı mevcuttur. Bu durum, idrar ile glikozun atılımına eşlik eden su ve elektrolit kaybına yol açar. Çocuklarda diyabetin başlangıç belirtisi poliüriye bağlı nokturnal enürezis olabilir. Hiperozmolar sıvılara maruz kalan lens ve retinanın yol açtığı bulanık görme gibi artmış susuzluk hissi de hiperozmolar durumun bir sonucudur.

Tip 1 diyabet subakut olarak, haftalar içinde gelişirse, normal ya da artmış iştaha rağmen, ortaya çıkan kilo kaybı sık görülen bir bulgudur. Kilo kaybı başlangıçta su, glikojen

ve tiriglisericid depolarının tükenmesine bağlıdır. Kronik kilo kaybı ise aminoasitlerin glikoz ve keton cisimlerine dönüşmesi sonucu gelişen kas kitlesinde azalmaya bağlı oluşur. Oturur durumda ya da ayağa kalkıldığında, volum kaybına bağlı olarak baş dönmesi ve hipotansiyon gözlenir. Kas güçsüzlüğü ise genel kas protein katabolizması artışı ve potasyum kaybı ile oluşur. Paresteziler, Tip 1 diyabetin özellikle subakut başlangıçlı olgularında tanı anında mevcut olabilir. Periferik duyu sinirlerinin geçici disfonksiyonu ile oluşur. Ögliseminin sağlanması ile düzelir; bu da uzamış hipergliseminin yol açtığı nörotoksisite nedeniyle olduğunu gösterir.

Tüm bu bulgular, insülin eksikliğinin şiddetli ve akut başlangıçlı olduğu koşullarda daha şiddetli gözlenecektir. Ketoasidozun şiddetlendirdiği hiperozmolalite ve dehidratasyon; bulantı, iştahsızlık ve kusmaya yol açar ve bu da oral sıvı replasmanını güçleştirir. Normalde 285 – 295 mosm/kg olan plazma ozmalalitesi 330 mosm/kg'ı geçtiğinde bilinç bozuklukları oluşur. Asidozun artmasıyla, pH 7,1 ve altına indiğinde, vücudun karbonik asidi daha hızlı elimine edebilmesi için derin ve hızlı solunum (Kussmaul solunumu) başlar. Asidozun daha da artması ile (pH 7,0 ve altı) kardiyovasküler vazokonstrüktör kompanzasyon yapılamaz hale gelir ve ağır dolaşım kollapsı oluşur (71).

Tip 1 Diyabetes Mellitusu Tedavisi

- İnsülin enjeksiyonları (injektör, kalem veya pompa ile uygulanabilir).
- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT).
- Fizik aktivite.
- Eğitim.
- Evde kan glukoz (Self Monitoring of Blood Glucose: SMBG) ve keton izlemi (65).

2.2.2.3 TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Daha önceleri insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diabetes mellitus olarak isimlendirilen Tip 2 diyabet hastalarında; insülin direnci mevcut olup, Tip 1 diyabet hastalarında görülen insülinin tam yokluğundan ziyade, rölatif eksikliği söz konusudur. Tip 2 diyabet, muhtemelen çok sayıda genetik ve çevresel etkinin nedeni olduğu heterojen bir grup bozukluktur. Rölatif bir insülin eksikliği ya da insülin üretimi ile insülin ihtiyacı arasında uyumsuzluk vardır. Tip 2 diyabet hastalarında klinik olarak ciddi insülin direncinden, minimal insülin salgı bozukluğuna ve insülin salgısındaki primer defekte kadar değişik tablolar görülebilir (71).

ABD'deki diyabet hastalarının %80-90'ı Tip 2 diyabettir. Bu hastalar genellikle değişik derecede obezitesi olan erişkin hastalar olmakla birlikte, artan obezite oranları, hastalığın daha erken yaşlarda başlamasına, adölesanlarda ve çocuklarda görülmesine neden olmuştur. Başlangıçta hastaların çoğu, hayatlarını idame ettirmek için genellikle insüline ihtiyaç duymazken, zamanla insülin salgılama kapasiteleri bozulur ve optimal glikoz kontrolü için insülin replasmanına ihtiyaç gösterirler. Ketozis nadiren spontan olarak gözlenir ve eğer geliştirse ciddi bir infeksiyon veya travmatik bir stres söz konusudur (71).

Obezite: Tip 2 diyabeti olan hastaların çoğunda artmış adiposite görülmekle birlikte Tip 2 diyabetle ilişkili olan obezitenin prevalansı, ırklara göre değişkenlik gösterir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ile tanımlanan obezite, Kuzey Amerikalı, Avrupalı ve Afrikalı Tip 2 diyabetlilerin %60-80'inde bulunur. Tip 2 diyabet hastası Pima yerlilerinin veya Nauru veya Samua'dan olan Pasifik adalarında yaşayanların % 100'e yakınında obezite varken; Japon ve Çinli Tip 2 diyabetiklerin ise %30'undan azında bulunur. Ancak obezite için VKİ

kriterine uymayan Tip 2 diyabet hastalarının pek çoğunda abdominal bölgede artmış yağ dağılımı görülür. Bu da bel / kalça oranının artmasına yol açar. Viseral adipositede artış, insülin direncinde artış ile ilişkilidir (72).

İnsülin direnci: Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır (73).

İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci Tip 2 DM'in öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (65).

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Özellikleri

Tip 2 diyabet hastalarının büyük çoğunluğu sessiz başlangıçlı ve nispeten asemptomatiktir. Tanı, glukozüri ve hipergliseminin rutin laboratuvar testleri esnasında rastlantısal saptanmasından sonra konabilir. Kronik deri enfeksiyonları yaygındır. Özellikle Tip 2 diyabet mevcut kadınlarda, sistemik pruritis ve vajinitis semptomları başlangıç bulguları olabilir. Erkeklerde ise prepiciumda kaşıntılı raş şikayeti olabilir. Bazı hastalarda uzun yıllar tanı konmayabilir ve bu hastalarda ilk başvuru nedeni retinopatiye bağlı görme bozukluğu

veya periferik nöropatiye bağlı ayak ağrısı veya infeksiyonu gibi komplikasyonlar olabilir. Daha ciddi insülin eksikliği olan hastalarda ise klasik semptomlar olan susama, poliüri, görme bulanıklıkları, pareteziler ve halsizlik görülür. Bu durum özellikle susama nedeniyle büyük miktarlarda karbonhidrattan zengin sıvı alan bireylerde görülür.

Pek çok hasta obez veya hafif kiloludur. Kilolu olmayanlarda bile karakteristik bir yağ dağılımı mevcut olup, vücut üst bölümünde (özellikle karın, göğüs, boyun ve yüzde) daha fazla yağ vardır ve ekstremitelerde ise görece az yağ ile belirgin kas görülür (metabolik olarak obez). Bu tip sentripedal yağ dağılımı '**android**' olarak adlandırılır ve artmış bel çevresi mevcuttur. Bu durum, daha çok kalça ve uyluklarda yerleşmiş yağ dokusu ve gövdenin üst bölgelerinde ise azalmış yağ dokusu ile karakterize olan sentrifugal '**jinekoid**' obeziteden farklılık gösterir. Bazı hastalar, özellikle de obez olanlarda, akatozis nigrikans – aksilla, kasık ve boyun arkasında hiperpigmente, hiperkeratotik cilt – görülür. Bu bulgu ciddi insülin direncinin göstergesidir (71).

2.2.2.4 TİP 2 DİYABET VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Tip 2 diyabet, yaşlı erişkinlerde en yaygın ana hastalıklar arasındadır, ve yaşla birlikte prevalansı artmaktadır (74). Ulusal Sağlık ve Beslenme Denetleme anketlerinin (NHANES) son verilerine göre Amerikalılarda 60 yaş ve üzerindekilerde diyabet prevalansı yaklaşık % 20'dir (75). Tip 2 diyabet prevalansı artan yaşla yükselir, ve dünya çapında çok yaygın olduğu aşıkardır (76). Diyabetin, önceden bilinen vasküler ve renal hastalıklar gibi başlıca klinik sekellerle ilişkili olmakla beraber, son yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yaş ilişkili bilişsel bozulma, bilişsel azalma ve demans için önemli risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (77-81).

Tip 2 diyabet ve demans yaşlılarda çok yaygın görülen, önemli halk sağlığı sorunudur ve her ikisi de sıklıkla ilerleyici ve sınırlayıcı bir durum oluşturur. Kesitsel çalışmalar bu iki durumun birbiriyle ilişkili olduğunu göstermektedir, fakat bu ilişkinin içeriği belirsizdir (82). 65 yaş üzerindeki insanların % 10' unda, 85 yaş üzerindekiilerin % 50' den fazlasında demans gelişir (83).

Bilişsel fonksiyonlar (özellikle hafıza) yaşla birlikte azalmakla beraber, azalmanın oranı halk içinde homojen dağılmamıştır. Bilişsel bozulma ile diyabet arasındaki olası ilişki insulinin bulunuşundan beri ortaya konmuştur (84). Tip 1 diyabette, iki gözlemsel çalışmada psikomotor yavaşlama hipertansiyon, mikrovasküler komplikasyonlar ve diyabet süreciyle bağlantılı olmakla beraber, bu ilişkinin karakteristik olarak ciddi hipoglisemi maruziyetinin sıklığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (85, 86). Oysaki tip 2 diyabet ve hızlanmış bilişsel bozulma arasındaki ilişki daha karmaşık ve hipoglisemi maruziyeti ile ilişkisi muhtemel dışıdır, nispeten daha nadir meydana gelir.

Kesitsel çalışmalar, Tip 2 diyabet ile bilişsel bozulma (özellikle sözlü hafıza hususunda) ve demans arasında ilişki göstermektedir, fakat nedensel ilişki sadece bir birey içerisindeki bilişsel fonksiyonların değişim oranının incelenmesiyle kurulabilir (82, 87). Diyabetin bazı bilişsel etkileri hastalığın vasküler sonuçlarından ileri gelebilir, çünkü vasküler faktörlerin bilişsel bozulma ve demansa katkıda bulunduğu bilinmektedir (88, 89).

2.3. D VİTAMİNİ

2.3.1 GENEL BİLGİLER

D vitamini ile güçlendirilmemiş besinler hariç besinlerde D vitamini düzeyi düşüktür ve günlük ihtiyacı karşılayamamaktadır. D vitamini deriden ultraviyole radyasyon ile sentezlenir. Ülkemizin bulunduğu enlemde D vitamini sentezi mayıs-kasım ayları arasında gerçekleşir. Sentez için cilde direkt güneş ışını teması gereklidir. Uygun ışın açısı saat 10:00-15:00 arasında mevcut olduğundan bu saatler arasında güneşlenilirse D vitamini sentezletebilir. Cam ve tül arkasından güneşlenilmemelidir. Güneş koruyucu krem kullanılmamalıdır. Uygun saatlerde vücudun %70'inin 1 minimal eritem dozunda (ciltte pembeleşme) ~10000-25000 IU D vitamini sentezlenebilir. Kol ve bacakların 0,5 eritem dozunda güneşlenmesi ~3000 IU D vitamini sentezine yol açar. Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide 3-4 katı süre olabilir (90).

D vitamini terimi 2 (kalsiferol) iki sekosteroid'e işaret eder: D₂ vitamini (ergokalsiferol) ve D₃ (kolekalsiferol). Her ikisi de fotoliz vasıtasıyla, doğal olarak mevcut olan steroid öncüllerinden sentezlenir. D₂ vitamini farmasötik amaçlarla satılan D vitamini temel formudur (Tablo 4). D₃ vitamini, deride yüksek konsantrasyonda bulunan bir kolesterol öncülü olan 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. D₂ vitamini, D₃ vitaminine kıyasla daha farklı metabolize edilmesine karşın, D₂ ve D₃ vitaminlerinin aktif metabolitleri eşdeğer biyolojik aktiviteye sahiptir, aksi belirtilmedikçe her ikisini de kapsayacak şekilde D vitamini terimi kullanılacaktır (91).

Tablo 4. Sık Kullanılan Vitamin D Metabolitleri ve Analogları

	Kolekalsiferol, ergokalsiferol	Parikalsitol	Dokserkalsiferol	Kalsitriol
Kısaltma	D ₃ , D ₂	19-nor kalsitriol	1-OHD ₂	1,25(OH) ² D
Fizyolojik doz	2,5-10 µg (1 µg= 40 ünite)		1-5 µg	0,25-0,5 µg
Farmakolojik doz	0,625-5 mg	1-4 µg po	20-200 µg	1-3 µg
Etki süresi	1-3 ay	2,5 µg/mL saat-gün	Saat-gün	2-5 gün
Klinik kullanım	Vitamin D eksikliği Vitamin D malabsorpsiyonu Hipoparatiroidizm	Kronik böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizm	Kronik böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizm	Kronik böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizm Hipoparatiroidizm Hipofosfatemik rikets Akut hipokalsemi Vitamin D-bağımlı rikets tip 1-2

D Vitamini Sentezi

D vitamini yeterli mor ötesi ışığı varlığında in vivo şartlarda sentezlenebildiğinden (epidermiste), bir vitaminden ziyade hormon olarak değerlendirilmesi daha doğru kabul edilmektedir. D vitamini, epidermis ve dermiste mevcut olan ancak yüksek konsantrasyonuna epidermisin derin tabakaları olan stratum spinosum ve stratum basale'de rastlanan, 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir. Bu tabakalar aynı zamanda en fazla D vitamini üretilen

yerlerdir. Bunun için 280-320 nm (UVB) spektrumunda morötesi ışığa ihtiyaç vardır. Deriden dolaşıma D₃ vitamini taşınması yeterince aydınlatılmış bir konu değildir. Vitamin D₃'ün kanda taşınması karaciğerde üretilen Vitamin-D-bağlayıcı-protein (DBP) aracılığıyla gerçekleşir. D vitamini metabolitlerini kanda DBP (%85) ve albümine (%15) bağlı olarak taşınır. DBP, 25(OH)D ve 24,25(OH)₂D'yi, 1,25(OH)₂D ve D vitaminine olandan yaklaşık 30 kez daha güçlü bir afiniteyle bağlar. DBP seviyeleri karaciğer hastalığında, nefrotik sendromda düşerken, gebelikte ve östrojen terapisinde yükselir, ancak D vitamini azlığında ya da fazlalığında değişmez (91).

D vitamininin bol olduğu besinler klinik öneme sahiptir çünkü morötesi ışıklara güneş ışığına maruziyet, deride gerektiği kadar D vitamini sentezlenmesine yetmeyebilir. İnsanlar ekvatorlardan uzaklaştıkça D₃ sentezlenmesini başlatacak şiddetteki güneşe maruz kalacağı süre de mevsimsel olarak azalır. ABD'deki süt ürünlerinin çoğu D vitamini desteklidir. Desteklenmemiş süt ürünleri ya hiç ya da az miktarda D vitamini ihtiva eder. Bitkiler ve mantarlar ergosterol içermelerine karşın, işleme sürecinde morötesi ışık alamamaları halinde D₂ vitamini muhteviyatları sınırlıdır. Balık yağı ve balık karaciğerindeki D vitamini miktarı orta ile yüksek arasındayken, yumurtada daha azdır. Alınan besinlerdeki D vitamini ince bağırsaklarda, safra tuzlarının yardımıyla emilir. Kolestipol gibi safra tuzlarını bağlayan ilaçlar ve çeşitli emilim bozuklukları D vitamini emilimini azaltır. D vitamini büyük oranda lenfteki şilomikronlara geçer, ancak önemli miktarda da direkt olarak portal sisteme karışır. Lümende yağ olması da D vitamini emilimini azaltan bir faktördür. D vitamini karaciğer tarafından hızla alınır ve 25(OH)D'ye metabolize edilir. 25(OH)D aynı zamanda kanda DBP'ye bağlı olarak taşınır. Karaciğerde yüksek miktarda D vitamini depolanmaz. Artan D vitamini adipoz dokuda ve kaslarda depolanır (91).

D Vitamini Metabolizması

D vitaminin 25(OH)D' ye dönüştürülmesi esas olarak karaciğerde gerçekleşir ancak başka yerlerde de bu metabolizasyon olur. Böbrek ve diğer dokular 25(OH)D'yi çeşitli metabolitlere metabolize eder ve bunlardan en önemileri arasında 1,25(OH)₂D ve 24,25(OH)₂D sayılabilir. Çok sayıda başka metabolit de tanımlanmıştır ancak bunların fizyolojik rolleri konusunda net bilgiler mevcut değildir. Başlıca metabolitlerin serumdaki normal seviyeleri Tablo 5'te sıralanmıştır.

Tablo 5. Vitamin D ve Metabolitleri

İsim	Kısaltma	Jenerik İsim	Serum Konsantrasyonu*
Vitamin D	D	Kalsiferol	
Vitamin D ₃	D ₃	Kolekalsiferol	1.6 ± 0.4 ng/dL
Vitamin D ₂	D ₂	Ergokalsiferol	
25-Hidroksivitamin D	25(OH)D	Kalsifediol	26.5 ± 5.3 ng/dL
1,25-Dihidroksivitamin D	1,25(OH) ₂ D	Kalsitriol	34.1 ± 4 pg/mL
24,25-Dihidroksivitamin D	24,25(OH) ₂ D		1.3 ± 0.4 ng/dL
25,26-Dihidroksivitamin D	25,26(OH) ₂ D		0.5 ± 0.1 ng/dL

*Değerler kullanılan methoda, güneşe maruziyete ve çalışmaya alınan populasyonun diyetten vitamin D alımına göre laboratuardan laboratuara değişir. Çocukların erişkinlere göre daha yüksek 1,25(OH)₂D olmaya eğilimi vardır. Bilgiler Lambert PW ve ark alınmıştır. Assay of Calcium Regulating Hormones. Springer; 1983

D vitamininin metabolizmasında hem mitokondriler hem de mikrozoimler 25(OH)D sentezleme yeteneğine sahiptir ama bu sentezi farklı kinetik mekanizmalar ve enzimlerle gerçekleştirirler. Mitokondriyal enzim bir sitokrom P450 karma-fonksiyonlu oksidaz olup

mitokondriyal 25-hidroksilaz (CYP27A1) olarak tanımlanmıştır. En fazla üzerinde çalışılan enzim mikrozomal 25-hidroksilaz CYP2R1' dir. Mitokondriyal enzimde olduğu gibi, bunlar da D vitaminine spesifik değildir. Bazı ilaçlar bu enzim sistemini üzerinden etki ederek (fenitoin, fenobarbital...) D vitamini metabolizmasını değiştirebilir.

D vitamini metabolizmasının kontrolü esas olarak böbrekte gerçekleşir. 1,25(OH)₂D ve 24,25(OH)₂D, proximal tübüllerdeki mitokondrilerin sitokrom karma-fonksiyonlu oksidazları tarafından sentezlenir. Bu enzim mitokondriyal 25-hidroksilaza (CYP27A1) ciddi benzerlik gösterir. 24-hidroksilaz yaygın olmasına karşın, 1-hidroksilaz primer olarak daha az bulunmasına karşın (epidermis, plasenta, kemik ve böbreğe ek olarak prostat); bazı başka dokularda da ufak miktarda ekspresyonuna rastlanmıştır (göğüs, akciğer, testisler, T ve B lenfositler, dendritik hücreler, kalp ve beyin) (92).

Dolaşımdaki 1,25(OH)₂D' nin başlıca kaynağı böbrektir. 1,25(OH)₂D' nin böbrekteki sentezi PTH ve insülin-benzeri-büyüme-faktörü-1 (IGF-1) tarafından stimüle edilirken, fibroblast-kökenli büyüme faktörü-23 (FGF23) ve kandaki yüksek kalsiyum ve fosfat seviyeleri tarafından inhibe edilir. FGF23' ün sentezi esas olarak kemikte gerçekleşir ve serum fosfat ile 1,25(OH)₂D konsantrasyonları tarafından regüle edilir. FGF23, 1,25(OH)₂D sentezini inhibe eder, renal fosfat geri emilimini bloke eder ve serum fosfatı azaltıcı bir etki sergiler.

Kalsiyum ve fosfat da 1,25(OH)₂D sentezi üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak etkili olur. Kalsiyum hem aktivitesini düşürmeye yönelik olarak 1-hidroksilaz üzerinde doğrudan etkili olur hem de paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanmasını inhibe ederek 1,25(OH)₂D sentezini azaltır. Fosfat ise hipofizin büyüme hormonu sekresyonu inhibe ederek 1,25(OH)₂D

sentezinin fosfat tarafından dolaylı olarak inhibe edilmesi sonucunu doğurur (96). 1,25(OH)₂D' nin ekstrarenal sentezi hücreye spesifik bir şekilde yürütülür. γ -interferon (γ -IFN) ve tümör nekroz- α (TNF- α) gibi sitokinler 1,25(OH)₂D sentezini makrofajlar ve keratinositler vasıtasıyla stimule eder. 1,25(OH)₂D ve kalsiyumun, bu hücreler aracılığıyla 1,25(OH)₂D sentezi üzerine etkisi minimal seviyededir. Bu husus, hiperkalsemi patofizyolojisinin ve sarkoidoz, lenfoma ve diğer granülomatoz hastalarındaki yüksek 1,25(OH)₂D seviyelerinin anlaşılmasında önemlidir (92).

D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini metabolitlerinin başlıca işlevi, PTH ile bağlantılı yürütülen kalsiyum ve fosfat homeostazının regülasyonudur. Bu regülasyondaki primer hedef organlar bağırsaklar, böbrek ve kemiktir. D vitamini yetersizliğinin majör patolojik komplikasyonu raşitizm (epifizleri açık olan çocuklarda) ya da esas olarak kemik mineralizasyonu için gereken kalsiyum ve fosfatın olmamasından kaynaklanan osteomalazidir (erişkinlerde). Kalsiyum ve fosfat homeostazının sağlanmasında 1,25(OH)₂D, eğer tek D vitamini metaboliti değilse, biyolojik olarak en aktif metabolittir. 1,25(OH)₂D birçok sellüler, işlemleri nükleer vitamin D reseptörü (VDR) aracılığıyla regüle eder (93).

Barsaklara Etkisi: Bağırsaktan kalsiyum geçişi, 1,25(OH)₂D' nin en iyi anlaşılmiş hedef doku yanıtıdır. İntestinal epitelyum üzerinden kalsiyum taşınması en az 3 farklı adımla gerçekleşir:

- 1- Lümeden hücreye fırça-benzeri yüzey membranından, güçlü bir elektrokimyasal gradyanı takip ederek giriş.
- 2- Sitosol aracılığıyla giriş, muhtemelen mitokondri ve endozom gibi subselüler organeller içinde.

3- Bazolateral membrandan güçlü bir elektrokimyasal gradyana karşıt şekilde hücreden uzaklaşma. Bu adımların her biri $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tarafından regüle edilir (94).

Kemiğe Etkisi: $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ' nin hangi mekanizmalarla iskelet homeostazını regüle ettiği konusu netleşmemiştir. Mineralizasyona yönelik olarak yeterli kalsiyum ve fosfat sağlanmasının önemli olduğu açıktır. Kemiğin organ kültürlerinde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ ' nin en net gösterilmiş etkisi, kemik rezorpsiyonunu stimule etmesidir. Buna osteoklast sayısı ve aktivitesindeki artış ile azalan kollajen sentezi eşlik eder. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aynı zamanda osteoblastların farklılaşmasını da teşvik eder (91).

Böbreğe Etkisi: Böbrekte VDR ekspresyonu görülür ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$; distal tübülde Ca^{2+} -ATP-az (PMCA) kalbindin ekspresyonu yapar, proksimal tübülde ise $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezini stimüle eder. Ancak, renal epitelyumdan kalsiyum ve fosfat geçişinin regülasyonunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ' nin rolü henüz tartışmalıdır (91).

Diğer Dokulara Etkisi: VDR'lerin klasik hedef dokular dışında (bağırsak, kemik, böbrek) daha pek çok dokuda bulunması dikkate değer bir gözlemdir ve bu dokular $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ' e yanıt verir. Ayrıca bu dokuların çoğu CYP27B1 (1-hidroksilaz) taşıdığından, dolaşımdaki $25(\text{OH})\text{D}$ ' den kendi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ' lerini sentezleme yeteneğine sahiptirler. Bu dokular hematopoetik ve immun sistemlerin öğelerini; kalp, iskelet ve düz kası; beyni, karaciğeri, memeyi, endoteli, deriyi (keratinositler, melanositler ve fibroblastlar) ve endokrin bezleri (hipofiz, paratiroid, pankreatik adacık hücreleri, adrenal korteks ve medulla, tiroid, over ve testis) kapsar. Dahası bu bölgelerden gelişen maligniteler çoğunlukla VDR içerir ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ' nin antiproliferatif etkilerine yanıt verir.

1,25(OH)₂D, hormon sentez ve sekresyonunu regüle eder; pankreastan insülin ve hipofizden prolaktin sekresyonunu uyarırken; paratiroid bezinden PTH, böbrekten renin ve kalpten atrial natriüretik peptitlerin sekresyonunu baskılar. 1,25(OH)₂D katelidisin gibi antimikrobiyal peptitleri indükleyerek doğal immun sistemi harekete geçirirken, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını bloke ederek ve yardımcı T hücre diferensiyasyonundaki dengeyi değiştirerek adaptif immun yanıtı baskılar. Miyokardiyal kontraktilite ve vasküler ton, 1,25(OH)₂D tarafından modüle edilir. 1,25(OH)₂D, normal keratinositler, fibroblastlar, lenfositler ve timositler yanında meme, iskelet, intestinal, lenfatik ve myeloid kökenli normal olmayan hücrelerin de aralarında olduğu pek çok hücre serisinin proliferasyon hızını düşürür. Pek çok normal hücre tipinin (keratinositler, lenfositler, hemapoetik hücreler, intestinal epitelyal hücreler, osteoblast ve osteoklastlar) farklılaşması ve aynı kökenden anomalili hücrelerin farklılaşması 1,25(OH)₂D tarafından arttırılır. Dolayısıyla, kalsitriol ve analoglarıyla geniş bir yelpazedeki fizyolojik ve patolojik süreçlerin manipüle edilebilme potansiyeli çok fazladır. Bu durum, D vitamini analoglarının psöriazis, üremik hiperparatiroidizm ve osteoporoz tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla fark edilmiştir. Epidemiyolojik ve hayvan çalışmaları D vitamininin, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus, multiple skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ve tüberküloz gibi enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmasıyla ilgilide çalışmalar yürütülmektedir. Dolayısıyla, kemik mineral homeostazı, D vitamini ve metabolitlerinin majör fizyolojik işlevi olarak kalsa da, bu bileşikler ve analoglardan klasik hedef doku dışındaki klinik uygulamalarda da olumlu sonuçlar alınmakta ve bu konudaki çalışmalar sürdürülmektedir (91, 95).

2.3.2 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Vitamin D eksikliğinin çoğu vakada asemptomatiktir. Derin ve uzamış D vitamini eksikliğinde klinik bulgular kalsiyum düşüklüğü ile ilişkilidir (uyuşma, tetani, kasılma vb). Kemik yoğunluğunda azalma osteoporoz osteomalazi, kemik-kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, dengesizlik izlenebilir. Kutuplara yakın bölgelerde yaşamak (kuzey yarım kürede 33. paralel üstü), güneşe maruziyet azlığı, koyu cilt, yaşlanma, güneş koruyucu kremler, obezite, vitamin D metabolizmasının artması (hiperparatiroidi, lenfoma), malabsorbsiyon, nefrotik sendrom-kronik böbrek yetmezliği, antikonvülzan ilaç kullanımı gibi durumlar D vitamini eksikliği nedenleri arasındadır.

25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olup vitamin D düzeylerini yansıtan belirteçtir ve D vitamini rezervini gösterir. Tanı ve tedavide 25(OH)D düzeyinin kullanılması önerilir. 1,25(OH)₂D yarı ömrü kısa olması (4 saat), kan konsantrasyonunun çok düşük olması ve nedeni ile rezervi yansıtmaz tanı ve tedavi takibinde kullanılması önerilmez. 1,25(OH)₂D düzey ölçümünün tercih edilmesi gereken durumlar: kronik böbrek yetmezliği, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi, D vitamin dirençli raşitizm, granülomatoz hastalıklardır.

Serum 25(OH)D düzeyine göre D vitamininin; 30 ng/dl'nin üzerinde yeterliliği, 20-30 ng/dl arası D vitamin yetmezliğini, 20 ng/dl'nin altı D vitamini eksikliğini, 10 ng/dl' nin altı ise ciddi eksikliği gösterir. D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemektedir, yüksek riskli kişilerde 25(OH)D düzeyi ölçülmesi önerilir. Osteomalazi-raşitizm, osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, hiperparatiroidi ilaçlar (antiepileptikler, GK, AIDS ilaçları), koyu cilt rengine sahip olanlar, gebelik ve uzun laktasyon dönemi, düşme-dengesizlik öyküsü olanlar, nontravmatik kırıkları

olanlar, obezler (VKI>30 kg/m²), granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, tbc, histoplazmoz...), lenfoma, yaşlılık ve bakım evinde yaşanması gibi durumlar D vitamini eksikliği açısından risk faktörüdür (90).

D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Erişkinlerde her gün alınması tavsiye edilen D vitamini miktarı 400 ünite olmasına karşın (1 ünite= 0.025 µg D vitamini eşdeğerdir), son verilere göre bu miktar bilhassa daha yaşlı bireylerde yetersizdir (96). 19-70 yaş arasında kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU serum 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU dir. 70 yaş üzerinde 800 i.v, 65 yaş üzerindekilerde düşmeleri önlemek için 800 i.v/gün gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneş yanında D vitamin takviyesi gerektirir. D vitamin eksiklik riski taşıyanlarda önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır. 25(OH)D düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dur. Verilen her 100 IU (2,5mg) D vitamini serum 25(OH)D düzeyini 1 ng/ml artırır. Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için alfakalsidiol kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol (0,25-0,50 ug/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolun yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş 1000 mg /gün, >70 yaş 1200 mg/gün).

Tedavide hedef, serum 25(OH)D vitamin düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide D2 ve D3 tipleri kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir. D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde

1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedavi başlandıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılamamışsa ek doz verilebilir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim problemleri veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik) ilaç kullananlarda yükleme ve idame dozu 2-3 kat fazla olmalıdır (8 hafta 100.000 IU/hafta ardından 3000-6000 IU idame). 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur. İdame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanılır (90).

2.3.3 D VİTAMİNİ VE BİLİŞSEL FONKSİYONLAR

Birkaç yüzyıldan beri, D vitaminin rolünün kalsiyum ve fosfat düzenlemesi, kemik oluşumu ve korunması ile sınırlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak şuan ki deliller, 1,25(OH)₂D₃'ün başlıca görevinin mineral metabolizması ile ilgili olmadığını, dokular üzerinde daha geniş biyolojik etkileri olduğunu göstermektedir (97). Beynin 1,25(OH)₂D₃ ihtiyacını, plazma 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonundan sağladığı kabul edilmektedir (98-100). Bununla birlikte yeni veriler vitamin D₃-25-hidroksilaz ve 25-hidroksivitamin-D₃-1 α -hidroksilaz enzimlerinin beyin lokalizasyonun olduğunu ve santral sinir sisteminde lokal olarak D₃ vitamininin biyoaktivasyonunu sağlayabildiğini göstermektedir (101-103). D vitamini çeşitli fizyolojik görevleri olan steroid yapıda nükleer bir hormondur. Kalsiyum düzenlenmesi gibi iyi bilinen görevinin yanı sıra, sinir dokusunu uyaran bir hormon olduğu üzerinde yeniden incelenilmektedir (104-106). İnsan beyinde D vitamini reseptörleri bulunmaktadır, D vitamininin aktif formunun sentezi için gerekli enzim sistemi de beyinde mevcuttur (107, 108); ve hayvan çalışmaları da D vitamininin beyin gelişimi için önemli olduğunu göstermektedir (104).

D vitamini eksikliği yaşı yetişkinler arasında çok yaygındır, yaşı popülasyonun % 90'dan fazlasını etkiler (109). Epidemiyolojik çalışma sonuçları, D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar ve Alzheimer hastalığı ile ilişkinin çok önemli olduğunu göstermektedir (110). D vitamini eksikliğinin imkan dahilinde düzeltilmesi yaşı erişkinleri bilişsel bozulmaya karşı koruyabilir. Bugüne kadar demansı tedavi etme veya önlemeye yönelik D vitamini desteğinin faydasıyla ilgili kontrollü plasebo çalışması yapılmamıştır (111). Ancak, Fransa'da 2012 yılında yapılan bir çalışmada, diyetle vitamin D takviyesinin özellikle yaşı bayanlarda Alzheimer hastalığı gelişme riskini azalttığı sonucuna varılmıştır (110).

Bilişsel bozulma yaşı yetişkinlerde yaygındır, ancak etyolojisi belirsiz kalmıştır, vitamin D ve beyin disfonksiyonu arasında nedensel ilişki büyük bir halk sağlığı sorunudur (112). Bilişsel bozulma birey için, onun yanı sıra toplum için önemli bir sorundur. Bireyler sıklıkla bağımsız yaşayamazlar ve günlük işlerini yapabilmek için profesyonel bir yardıma ihtiyaç duyarlar ki bu da toplum için büyük bir yük oluşturur. D vitamininin nörobilişsel faydaları ile ilgili kanıtlar birikmektedir. D vitamininin sentez ve yıkımıyla ilgili yollar serebral korteksteki nöron ve glial hücrelerde bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar D vitamininin nöronal yaşamı idame için, detoksifikasyon yolları ve nörotropin sentezini kullanarak nöronların yapısını ve bütünlüğünü koruduğunu göstermiştir (113).

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini seviyesi ile beyin ilişkili durumlar arasında bağlantıyı incelenmektedir. D vitamininin düşük konsantrasyonu hafıza ve oryantasyon gibi bilişsel fonksiyonlarda azalma (8, 9, 112), yürütücü (uygulamaya yönelik) fonksiyonlarda bozulma, demans ve Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir (114-116).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA PROJESİ

Bu araştırma projesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 19.12.2013 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA13/271 olarak belirlenmiştir.

3.2. ARAŞTIRMA BÖLGESİ

Araştırma için Ankara Ümitköy bölgesi seçilmiştir. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji bölümü Ümitköy polikliniğine Ekim 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran Tip 2 DM hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.3. ARAŞTIRMA EVRENİ VE EVRENİN TANIMLANMASI

3.3.1 ARAŞTIRMANIN EVRENİ

Bu araştırmayı 01.10.2013–31.01.2014 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji bölümü Ümitköy polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasındaki Tip 2 DM'li hastalar oluşturmaktadır ve aynı dönemde hastaların D vitamini kan seviyesi bakılmıştır.

3.3.2 ARAŞTIRMAYA KABUL KRİTERLERİ

Çalışma grubuna, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji bölümü Ümitköy polikliniğine başvuran Tip 2 DM hastaları arasından serum D vitamin seviyesi bakılmış olan hastalar gönüllülük esasına göre seçilmiştir, çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş ve onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.3 ARAŞTIRMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Demans, Alzheimer hastalığı, diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi D vitamini metabolizma bozukluğu olduğu bilinen hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3.4 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu çalışma kesitsel tipte bir epidemiyolojik araştırmadır.

3.3.5 ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Araştırmaya katılım kriterlerine uyan ve aynı zamanda D vitamini kan seviyesi bakılmış 236 Tip 2 DM hastasına, çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya katılmaları önerilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Grup 1, D vitamini eksikliği olan ($25(OH)D < 30$ nmol/L) çalışma grubudur. Grup 2 ise serum D vitamini düzeyi normal olan ($25(OH)D \geq 30$ nmol/L) kontrol grubudur. D vitamini eksikliği olan Grup 1, aynı zamanda bazı istatistiksel değerlendirmeler için; 20-30 arası hafif eksiklik, 10-20 arası orta eksiklik ve <10 şiddetli eksiklik olarak kategorize edilmiştir.

Katılımcıların en büyüğü 65 yaşındayken, en küçüğü 33 yaşındaydı. Hastaların % 64,8'i (n:153) kadın, % 35,2'si (n:83) erkekti.

3.3.6 ARAŞTIRMAYA KATILIM ORANI

Araştırmaya katılım kriterlerine uyan ve aynı zamanda D vitamini kan seviyesi bakılmış 236 Tip 2 DM hastasına, çalışma hakkında bilgi verilip çalışmaya katılmaları önerilmiştir. Hastalardan çalışmaya katılmak istemeyen olmamıştır.

3.3.7 ARAŞTIRMANIN VERİ KAYNAKLARI

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar veri kaynağı olarak kullanılmıştır. Araştırmanın verileri, bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amaçlı kullanılan Türkçe güvenilirliği ve geçerliliği olan Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) (117) yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak doldurulmasıyla ve mevcut kan profili sonuçlarının değerlendirmesiyle toplanmıştır. Hastaların D vitamini düzeyleri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan HPLC yöntemiyle analiz edilmiş ve sonuçlar kaydedilmiştir.

MMSE; 5 kategoride, hastanın ruhsal durumu değerlendirmek için tasarlanmış 19 sorudan oluşan bir testtir. Bu test ile hastaların oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan durumu hakkında bilgi edinilebilir. Testin puanlaması 30 üzerinden yapılır. 30-27 puan arası normal bilişsel durum (normal), 27-24 arası hafif bilişsel bozukluk (hafif demans), 24 ve altı ise ilerleyici bilişsel bozukluk (ciddi demans) olarak değerlendirilir. Bu test, belirlenmemiş organik beyin sendromu ve depresyonu olan hastaları normal bireylerden ayırılabilir ve ayrıca bilişsel değişikliklerin ve bozulmanın ölçülmesinde de fayda sağlar (122).

3.3.8 ARAŞTIRMAYI UYGULAYANLAR VE UYGULAMA ŞEKLİ

Araştırmanın uygulama aşaması Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan bir öğretim üyesi gözetimindeki bir araştırma görevlisi doktordan oluşan iki kişilik ekip tarafından yürütülmüştür. Ekibimiz Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji kliniğine başvuran Tip 2 DM hastalarına MMSE testi yüz yüze görüşme tekniği ile

uygulanmıştır. Katılımcıların veri güvenliğini sağlamak amacıyla kimlik bilgileri kullanılmamış olup, her birey bir sıra numarasıyla tanımlanmıştır. Anketlerden elde edilen verilerin istatistiksel analizi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

3.3.9 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Araştırmanın verileri “SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” istatistik programına aktarılmış ve veri kontrolü ile analizler bu programda yapılmıştır. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi için “*Tekrarlayan Ölçümler Varyans Analizi*”, “*Ki-kare Testi*” , “*Mann-Whitney U Testi*” ve “*Kruskal Wallis Testi*” yöntemleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler, ortalama ve standart sapma (\pm SD), normal dağılım göstermeyen değişkenler median (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler ise yüzde kullanılarak belirtilmiştir. $P<0,05$ düzeyi, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.3.10 ARAŞTIRMANIN SÜRESİ

Araştırmanın aşamalarına göre geçen süreler ve çalışma takvimimiz Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma Takvimi, Haziran 2013 - Kasım 2014

	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs
PLANLAMA AŞAMASI												
Literatür Tarama	■	■	■	■								
Araştırma Önerisinin Hazırlanması					■							
Araştırma Projesinin Verilmesi						■						
UYGULAMA AŞAMASI												
Verilerin Toplanması							■	■	■	■		
Verilerin Bilgisayara Aktarılması											■	■
ANALİZ AŞAMASI												
Verilerin Analizi (Tablo ve Grafiklerin Oluşturulması)	■	■										
Verilerin Yorumu			■	■								
RAPOR AŞAMASI												
Tez raporunun hazırlanması				■	■							
Tez raporunun sunulması						■						

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Endokrinoloji bölümü Ümitköy polikliniğine başvuran ve araştırmaya katılım kriterlerine uyan 236 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınmak istenen vaka ve kontrol grubu hastaları arasında çalışmaya katılmayı reddeden olmamıştır.

4.1.ÇALIŞMA GRUPLARININ DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Araştırmaya katılan hastaların yaş ortalaması $57,58 \pm 7,14$ idi. Katılımcıların en büyüğü 65 yaşındayken, en küçüğü 33 yaşındaydı. Grup 1 ve 2 yaş bakımından karşılaştırıldığında grup 1'in yaş ortalaması $56,71 \pm 7,09$ iken, grup 2'nin $58,46 \pm 7,11$ bulunmuş ($p=0,021$, t-test) olup gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu düşünülmüştür. Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 7'de görülmektedir.

Çalışmaya katılan hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde katılımcıların çoğunluğunu kadınların oluşturduğu görülmektedir. Toplam katılımcılar arasında kadın erkek oranı 1:0,54 iken; bu oran grup 1'de 1:0,66, grup 2'de 1:0,44 idi. Hastaların % 64,8'i (n:153) kadın, % 35,2'si (n:83) erkekti. Hastaların eğitim seviyeleri; % 1,7'si (n:4) eğitimsiz, % 43,2'si (n:92) ortaöğretim, % 55,1'i (n:130) yükseköğretim şeklindeydi. Hastaların % 90,3'ü (n:213) sağ, % 9,7'si (n:23) sol elini aktif olarak kullanıyordu.

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		Grup 1*	Grup 2**	Toplam
		N(%)	N(%)	N(%)
Cinsiyet	Kadın	71 (%60,2)	82 (%69,5)	153 (% 64,8)
	Erkek	47 (% 39,8)	36 (%30,5)	83 (%35,2)
	Toplam	118 (%100)	118 (%100)	236 (%100)
	$X^2=2,24$; $P= 0,173$	†		
Eğitim	Eğitimsiz	1 (%0,8)	3 (%2,5)	4 (%1,7)
	Ortaöğretim	52 (%44,1)	50 (%42,4)	102 (%43,2)
	Üniversite	65 (%55,1)	65 (%55,1)	130 (%55,1)
	Toplam	118 (%50)	118 (%50)	236 (%100)
$X^2=1,04$; $P= 0,595$	†			
Aktif el	Sağ	108 (%91,5)	105 (%89)	213 (%90,3)
	Sol	10 (%8,5)	13 (%11)	23 (%9,7)
	Toplam	118 (%100)	118 (%100)	236 (%100)
	$X^2=0,34$; $P=0,662$	†		

*Grup1: D vit eksikliği olan grup, Çalışma grubu

**Grup2: D vit eksikliği olmayan grup, Kontrol grubu

†Gruplar arası değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma grupları arasında değişkenler incelendiğinde grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

4.2. ÇALIŞMA GRUPLARININ DİYABET HASTALIĞININ ÖZELLİKLERİ

Çalışma gruplarının diyabet hastalığı sürelerinin dağılımı Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Diyabet Hastalığı Sürelerinin Dağılımı.

		Grup 1*	Grup 2**	Toplam
		N(%)	N(%)	N(%)
Diyabet süresi	10 yıldan az	81 (%68,6)	88 (%74,6)	169 (%71,6)
	10 yıldan fazla	37(%31,4)	30 (%25,4)	67 (%28,4)
	Toplam	118 (%100)	118 (%100)	236 (%100)
	X ² =1,02; P=0,386	†		

*Grup1: D vit eksikliği olan grup, Çalışma grubu

**Grup2: D vit eksikliği olmayan grup, Kontrol grubu

†Gruplar arası değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma grupları arasında değişkenler incelendiğinde grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hastaların % 71,6’sı (n:169) 10 yıldan az süredir, % 28,4’ü (n:67) 10 yıldan fazla süredir diyabet tanısı almıştı. Bu hastaların % 80,1’i (n:189) oral antidiyabetik, % 7,2’si (n:17) insülin tedavisi, % 12,7’si (n:30) karma tedavi almaktaydı. Çalışma gruplarının diyabet hastalığı tedavi biçimleri Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. Çalışma Gruplarının Diyabet Hastalığı Tedavi Biçimlerinin Dağılımı

		Grup 1*	Grup 2**	Toplam
		N(%)	N(%)	N(%)
Diyabet tedavi şekli	Oral antidiyabetik	92 (%78)	97 (%82,2)	189 (%80,1)
	İnsülin	9 (%7,6)	8 (%6,8)	17 (%7,2)
	Karma tedavi	17 (%14,4)	13(%11)	30 (%12,7)
	Toplam	118 (%100)	118 (%100)	236 (%100)
	$X^2=0,72$; $P=0,696$	†		

*Grup1: D vit eksikliği olan grup, Çalışma grubu

**Grup2: D vit eksikliği olmayan grup, Kontrol grubu

†Gruplar arası değişkenlerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışma grupları arasında değişkenler incelendiğinde grup 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark görülmemiştir

4.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Grup 1 ve 2 D vitamini düzeyi bakımından karşılaştırıldığında grup 1'in D vitamini düzeyi $17,19 \pm 6,52$ iken, grup 2'nin $39,89 \pm 11,85$ bulunmuş ($p=0.00$, t-test) olup (Şekil 1), gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünülmüştür. D vitamini düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 10'da, D vitamini düzeylerinin diyabet hastalığı süresine göre dağılımları ise Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 10. Gruplar Arası D Vitamini Düzeyinin İstatistiksel Sonuçları

	D vitamini Eksiklik Düzeyi	Frekans	%	Ort±SDng/ml	Min-Maks ng/ml
Grup 1	Hafif Eksiklik	39	33,1	24,2±2,2	21-29
	Orta Eksiklik	57	48,3	16,3±2,6	11-20
	Şiddetli Eksiklik	22	18,6	7,1±2,6	2-10
	TOPLAM	118	100,0	17,2±6,5	2-29
Grup 2	Normal	118	100,0	39,9±11,8	30-91

Tablo 11. Gruplar Arası D Vitamini Düzeyinin Diyabet Süresine Göre İstatistiksel Değerlendirmesi

Eksiklik Düzeyi	Diyabet süresi						P
	< 10 Yıl		>10 Yıl		TOPLAM		
	n	%	n	%	n	%	
Grup 1	Hafif Eksiklik	27	69,2	12	30,8	39	33,1
	Orta Eksiklik	39	68,4	18	31,6	57	48,3
	Şiddetli Eksiklik	15	68,2	7	31,8	22	18,6
	TOPLAM	81	68,6	37	31,4	118	100,0
P=0,995*		0,386**					
Grup 2	Normal	88	74,6	30	25,4	118	100,0

*Çalışma grubuna D vitamini eksikliği olan grupta alınan denekler diyabet süreleri bakımından istatistiksel bir fark göstermemektedirler.

** Grup 1 ve Grup 2 arasında diyabet süreleri bakımından anlamlı bir fark yoktur.

4.4.ÇALIŞMA GRUPLARINDA BİLİŞSEL DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplar arasında D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi Tablo 12’de görülmektedir.

Tablo 12. D Vitamini Eksikliğinin Grupların Bilişsel Fonksiyonları Üzerine Etkisi

	Grup 1*	Grup 2**	P
Oryantasyon	9,93±0,43	9,97±0,22	0,975
Kayıt Hafızası	3,00±0,00	3,00±0,00	1,000
Dikkat – Hesap Yapma	4,36±1,45	4,37±1,40	0,171
Hatırlama	2,19±0,75	2,17±0,85	0,288
Lisan	8,73±0,59	8,85±0,38	0,393
Toplam Puan	28,26±2,30	28,33±1,87	0,196

*Grup1: D vit eksikliğı olan grup, Çalışma grubu

**Grup2: D vit eksikliğı olmayan grup, Kontrol grubu

D vitamini eksikliğı ile bilişsel fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Bu analiz diyabet süresinin 10 yıldan uzun veya kısa oluşuna göre, kadın veya erkek cinsiyete göre, eğitim seviyesine göre de değışiklik göstermemekteydi.

D vitamini eksikliğinin şiddeti göz önüne alınarak yapılan toplam test skoru ve alt skor analizlerinde; D vitamini eksikliğı ile bilişsel fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

5. TARTIŞMA

Birçok doku ve organı etkileyen kronik bir hastalık olan DM giderek artan insidansı nedeniyle önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2000 yılında dünya çapında DM'nin prevalansı %2,8 (yaklaşık 171 milyon kişi) iken 2030 yılında prevalansın %4,4 (yaklaşık 366 milyon kişi) olacağı tahmin edilmektedir (74). Diyabetin, bilinen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının yanısıra son yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bilişsel bozulma, bilişsel azalma ve demans için önemli risk faktörü olduğu da tanımlanmıştır (77-81).

Allen ve arkadaşları diyabet ve bilişsel fonksiyon arasındaki ilişkiyi saptayan dokuzu toplum tabanlı, biri vaka kontrol olmak üzere dizayn edilmiş 10 çalışmayı derlemişler ve bu çalışmaların sonucunda; diyabetin bilişsel azalma ve demans çeşitleriyle ilişkilerini ortaya koymuşlardır (82). Daha sonraki yıllarda, Biessels ve arkadaşlarının yapmış olduğu sistemik bir derlemede; genel olarak diyabetli hastalarda demans riskinin arttığına dair güçlü deliller saptanmıştır. Aynı artmış risk Alzheimer hastalığı için de gösterilmiştir (29). 2013 yılında Hollanda'da yapılan prospektif Doetinchem kohort çalışmasında, 5 yıl içinde 2613 katılımcıya 2 kez bilişsel fonksiyon değerlendirmesi uygulanmış ve diyabet hastalarındaki bilişsel azalmanın, diyabeti olmayan bireylerden 2,6 kez daha fazla olduğu saptanmıştır (118). Literatür incelendiğinde, Tip 2 DM ve uzun süreli diyabet maruziyetinin kadın ve erkeklerde benzer oranlarda değişme ve azalmaya sebep olduğu görüldü (119, 120). Bizim çalışmamızda da; K/E (153/83) oranı 1,8 olup cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Alencar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tip 2 DM hastalarında bilişsel fonksiyon değerlendirmek için Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) testinin yararlı olacağı gösterilmiştir (27). Biz de çalışmamızda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için Türkçe

güvenilirliği kanıtlanmış ve kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle MMSE testini uyguladık (117).

DM hastalarında yüksek oranda D hipovitaminozu varlığı, birçok nedene bağlı olarak klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (23, 24). Tip 2 DM'li hastalarda hipovitamin D ile HbA1c artışı, hipovitaminozu olmayanlara göre daha fazla olup vitamin D reseptöründeki genetik değişiklikler de diyabet riski ile birlikte. D vitamini eksikliğinin insülin direncine, pankreatik β -hücre disfonksiyonuna ve metabolik sendroma yatkınlık yarattığı da saptanmıştır (25). Yapılan çalışmalarda 25(OH)D konsantrasyonu diyabetik olmayan kontrol grubuna göre tip 2 diyabetli hastalarda daha düşük olup tip 2 DM olan hastalarda, vitamin D hipovitaminozu prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (25, 26). Aynı zamanda hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda da, kontrollerle karşılaştırıldığında tip 2 diyabet modelinde 25(OH)D'nin düşük düzeyde olduğunu gösterilmiştir (16).

Son yıllarda Tahran'da yapılan kesitsel çalışmada, 90 Tip 2 DM hastası ve 90 sağlıklı birey arasında D vitamini eksikliğinin prevalansı yüksek tespit edilmiştir. 25(OH)D serum düzeylerine göre; eksikliği (<50 nmol/L) ve yetersizlik (50-75 nmol/L) oranı sırasıyla Tip 2 DM hastalarda %59 ve %27 ve sağlıklı kişilerde %47 ve %24 olduğu saptanmıştır. Cinsiyet açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (121). Biz de çalışma popülasyonumuzu vitamin D hipovitaminozunun yüksek oranda görüldüğü Tip 2 DM'li hastalarla oluşturduk.

D vitamini reseptörleri birçok hücrede saptanmış olup hücre sikluslarında ve organ fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevlerinin olduğu düşünülmektedir (10, 122). D vitamini santral sinir sisteminde nöroprotektif etki sağlayabilmekte ve nörodejenerasyonun

önlenmesine de yardımcı olabilmektedir (113, 123, 124). Bu bilgiler ışığında yapılan birçok çalışmada, düşük serum 25(OH)D seviyelerinin bilişsel fonksiyon bozuklukları ve demans ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3, 4, 7-9).

Serum D vitamini seviyesinin bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisini değerlendirmek için Van der Schaft ve arkadaşları Haziran 2012 tarihinde Embase ve PubMed verilerini taramış ve konu ile ilgili 2182 makaleye ulaşmıştır. Çalışma kriterlerine uygun olmayan 2151 makale çalışma dışında bırakılmış olup 25 kesitsel ve 6 prospektif çalışma incelemeye alınmıştır. Çalışma verilerinde; 25 kesitsel çalışmanın 18'inde (%72) düşük D vitamini seviyesinin bilişsel fonksiyon testlerinde kötü sonuçlar verdiği ve demans görülme sıklığında artış olduğu görülürken; 7'sinde (%28) herhangi bir ilişki saptanmadığı gözlemlenmiştir. Prospektif çalışmaların 4'ünde ise; D vitamini eksikliği olan katılımcıların 4-7 yıllık takiplerinde bilişsel bozulma riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (113). Bu konu ile ilgili benzer birçok klinik çalışmada, D vitamini seviyesinin gerçek göstergesi olan 25(OH)D konsantrasyonunun, demans ve bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olabileceği savunulmaktadır (5, 7, 9, 125, 126).

Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada, hafıza kliniğindeki 80 hastada serum D vitamin ve B 12 vitamin seviyeleri bakılmış ve aynı zamanda bu hastalara MMSE testi uygulanmıştır. Serum 25(OH)D seviyesi ile MMSE arasında pozitif korelasyon görülürken ($p=0,0006$); B 12 vitamin seviyesi ile MMSE arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,875$). Bizim çalışmamızda da D vitamini eksikliğinin şiddeti göz önüne alınarak yapılan toplam test skoru ve alt skor analizlerinde de D vitamini eksikliği ile MMSE puanları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bunların yanı sıra serum 25(OH)D seviyesinin düşüklüğü ile bilişsel fonksiyonlarda azalma olması arasında zayıf ilişki olduğunu hatta hiçbir bağlantı olmadığını da gösteren bir dizi çalışma vardır (3, 4, 7-9).

Avustralya'da Queensland Üniversitesi'nde sağlıklı genç erişkinlerde yapılan randomize klinik bir çalışmada; D vitamini replasmanı yapılan ve plasebo verilen katılımcılar bilişsel ve duygusal işlevler açısından karşılaştırılmış, ancak D vitamini replasmanının herhangi bir etkisi saptanamamıştır (127). Bizim çalışmamızda hastaların tedavi sonrasındaki bilişsel fonksiyonları değerlendirilmediği için tedavinin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak bu çalışma D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği hipotezinden yola çıkarak yapılmıştır. Bu çalışma, D vitamin eksikliğinin diyabetik hastalarda bilişsel fonksiyonları ne oranda etkilediğini ve diyabetin bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkisinin daha iyi anlaşılabilmesini amaçlamıştır.

D vitamini eksikliği ile bilişsel fonksiyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu analiz diyabet süresinin 10 yıldan uzun veya kısa oluşuna göre, kadın veya erkek cinsiyete göre, eğitim seviyesine göre de değişiklik göstermemekteydi. D vitamini eksikliğinin şiddeti göz önüne alınarak yapılan toplam test skoru ve alt skor analizlerinde de D vitamini eksikliği ile MMSE puanları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmamaktaydı.

Bizim çalışmamız bir ön çalışma niteliğinde olup, D vitamini eksikliğinin etkilerini iyileştirmek ve diyabetik hastalarda zaman içerisinde gelişen bilişsel bozulmanın tedavisinde D vitamini replasman tedavisinin rolünü saptamak için daha fazla klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Khadilkar VV, Khadilkar AV. Use of Vitamin D in Various Disorders. *Indian J Pediatr.* 2013 March. 80(3):p. 215–218.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
3. Aung K, Burnett J, Smith SM, Dyer CB. Vitamin D deficiency associated with self neglect in the elderly. *J Elder Abuse Negl.* 2006;18(4):63-78.
4. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroidhormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels: the Tromso study. *J Neurol.* 2006;253(4):464-470.
5. Kipen E, Helme RD, Wark JD, Flicker L. Bone density, vitamin D nutrition, and parathyroid hormone levels in women with dementia. *J AmGeriatrSoc.* 1995 Oct;43(10):1088-1091.
6. Nes M, Sem SW, Rousseau B, Bjorneboe GE, Engedal K, Trygg K, Pedersen JI. Dietary intakes and nutritional status of old people with dementia living at home in Oslo. *Eur J Clin Nutr.* 1988 Jul;42(7):581-93.
7. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, Van der Velde N, Colin EM, Van der Cammen TJ. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 25(6):539-543.
8. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Apr 15;460(2):202-205.
9. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *AmJ Geriatr Psychiatry.* 2006;14(12):1032-1040.

10. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and Cognitive Impairment in the Elderly U.S. Population. *Journal of Gerontology: Cite journal as: J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 January;66A(1):p. 59–65.
11. Luchsinger JA. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2012 January; 30(0): p. 185–198.
12. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(3):100-105.
13. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging.* 2006 Sep-Oct;10(5):377-85.
14. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, MS; Cherubini A, Ferrucci L, Melzer D. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. *Arch Intern Med* 2010 Jul 12;170(13):1135-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.173.
15. DiCesar D, Ploutz-Snyder R, Weinstock R, Moses A. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:174.
16. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care.* 2001 Aug;24(8):1496.
17. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003 May;57(4):258-61.

18. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barre M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes*. 1993 Jan;42(1):35-43.
19. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Harkanen T, Marniemi J, Heliovaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2008 Sep;19(5):666-71. doi:10.1097/EDE.0b013e318176b8ad.
20. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:1579-84.
21. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2569-70.
22. Tracy S, Moreira, Mazen J, Hamadeh, The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Nutr Metab*. 2010;155-165.
23. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):419-46.
24. Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D Insufficiency is Associated with Reduced Parasympathetic Nerve Fiber Function in Type 2 Diabetes. *Endocr Pract*. 2014 Oct;8:1-22.
25. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5.

26. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Review, J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2017-29.
27. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of cognitive status in patients with type 2 diabetes through the mini-mental status examination: a cross-sectional study. Alencar et al. Diabetol Metab Syndrme 2010 Jan 28,2:10.
28. Wessels AM, Lane KA, Gao S, et al. Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: A 15 year follow up study. Alzheimers Dement. 2011 July;7(4): 418–424.
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006 Jan; 5(1): 64–74.
30. Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. Eur J Pharmacol. 2004; 490: 169–75.
31. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, et al. Vitamin D deficiency; A new risk factor for type 2 diabetes. Ann Nutr Metab. 2012;61:337-348.
32. Lin JS, Whitlock EP, Eckstrom E, et al. Vitamin D and Cognition. Jags letters to the editor, 2013 June;Vol. 61, No. 6.
33. Irak M. Hatırlamanın ve Unutmanın Farkındalığı: Sağlıklı Bireylerde ve Bazı Beyin Hasarlarında Üst-Biliş Sürecinin işleyişi. Türk Psikoloji Yazıları . Haziran 2005;8:1-15).
34. Body D, Bee H. Çocuk Gelişim Psikolojisi. Kaknüs Yayınları-2009.
35. Ömeroglu E, Kandır A. Bilişsel Gelişim. Morpa Kültür Yayıncılık. İstanbul;2005.

36. Ahioğlu E.N. Piaget ve Ergenlikte Bilişsel Gelişim. Kastamonu Eğitim Dergisi. Ocak 2011;19(1):1-10.
37. Nuray Senemoğlu, Gelişim Öğrenme ve Öğretim Kuramdan Uygulamaya. Gazi Kitabevi.12. Baskı, Ankara 2005;32-55.
38. Küçükkaragöz H. Bilişsel Gelişim ve Dil Gelişimi. Pegema Yay. Ankara 2006;82-100.
39. Acar A, Okulöncesi Dönemde Problem Çözme Etkinlikleri. Çoluk Çocuk Dergisi. İstanbul, Eylül 2005.
40. Tiryaki A. Demans kavramı nedir? Demanslarda ayırıcı tanı nasıl yapılır? Update in psychiatry. 2013 eylül;16(1).
41. Eker E. Alzheimer Hastalığı. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi. 2008,Mart;62:85-110.
42. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-8.
43. Selekler K. Alzheimer hastalığının öncesi: hafif bilişsel bozukluk Hacettepe Tıp Dergisi 2004;35:199-206.
44. Peterson RC. Mild Cognitive İmpairment. Continuum. Demantia 2004;10:9-2.
45. Waegemens T et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2002;13:217-24.
46. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology 2002; 59: 198-205.

47. Bingöl A. Hafif Kognitif Bozukluk Süreci Nasıl İzlenmeli? Türk Geriatri Dergisi Özel Sayı 3, 2010.
48. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
49. Arnaiz E, Almkvist O, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: a cross-national comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 1275-80.
50. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2005;62:1393-7.
51. Jack CR Jr, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1227-31.
52. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 2007; 68: 288-91.
53. Mayor S. Regulatory authorities review use of galantamine in mild cognitive impairment. *BMJ*. 2005 Feb 5;330(7486):276.
54. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuro Image*. 2005;28:1014-21.
55. Frank AR, Petersen RC. Mild cognitive impairment. In: Duyckaerts C and Litvan I (Eds). *Handbook of Clinical Neurology*. 2009;89:217-21.

56. Dementia and Cognitive Impairment Diagnosis and Treatment. Oversight Group, December, 2012.
57. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concept in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58:1985-92.
58. Clark DG, Cummings JL. Demans Tanısı ve Tedavisi. Demans Dergisi 2003;1:21-29
59. Koçer B. Demans Epidemiyolojisi. Demans Dizisi 1999;1:41-44.
60. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, ve ark. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo controlled, multicentre trial. Lancet Neurol 2009;8(7):613–618.
61. Selekler K. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. Türk Geriatri Dergisi. 2010;3:9-14.
62. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease, Calne DB (Ed): Neurodegenerative Diseases, Saunders, Philadelphia, 1994: 585-613.
63. Topçuoğlu ES, Selekler K. Alzheimer Hastalığı. Geriatri Dergisi. 1998;l(2):64.
64. Türkiye Diyabet Vakfı, Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, İstanbul, 2013, Nisan.
65. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara, 2014, Mayıs.
66. Alexandria VA. Medical Management of Type 1 Diabetes. 5th ed. American Diabetes Association, 2008; 58-78.

67. Eisenbarth SG, Polonsky SK, Buse BJ. Type 1 Diabetes Mellitus. Kronenberg HM, Melbed S, Polonsky KS, Loran P. Williams Textbook of Endocrinology 11th ed, 2007, 31: 1407-16.
68. Alexandria VA. Medical Management of Type 2 Diabetes. 6th ed. American Diabetes Association, 2008; 80-96.
69. Buse BJ, Polonsky SK, Burant FC. Type 2 Diabetes Mellitus. İn: Kronenberg HM, Melbed S, Polonsky KS, Loran P (Eds). Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, saunders elsevier, 11th ed, 2007; 1328-58.
70. Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet. 2006 Mar 11;367(9513):847-58.
71. Masharani U, German MS. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus. Ed: Gardner DG, Shoback D. Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, baskı:9, 574-620.
72. Khan SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insülin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;7121:840.
73. Stumvoll M, Gerich J. Clinical features of insülin resistance and beta cell dysfunction and the relationship to Type 2 diabetes. Clin Lab Med. 2001;21:31.
74. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004 May;27(5):1047-53.
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults. United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Sep 5;52(35):833-7.

76. Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21 Suppl 3:C11-4.
77. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Narayan KM, Cummings SR. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):174-80.
78. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ*. 2004 Mar 6;328(7439):548.
79. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):1937-42.
80. Peila R, Rodriguez BL, Honolulu-Asia Aging Study et al. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002 Apr;51(4):1256–1262.
81. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004 Aug 24;63(4):658–663.
82. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol*. 2004 Apr 19;490(1-3):169-75.
83. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown HJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community

- population of older persons: higher than previously reported. *J. Am. Med. Assoc.* 262;2551-556.
- 84.** Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch. Int. Med.* 1922; 30,767– 777.
- 85.** Perros P, Deary IJ. Long-term effects of hypoglycaemia on cognitive function and the brain in diabetes. In: Frier, B.M., Fisher, B.M. (Eds.). *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Wiley, Chichester. 1999;187–210.
- 86.** Ferguson SC, Blane A, Perros P, Mc Crimmon RJ, Best JJK, Wardlaw J, Deary IJ, Frier BM, 2003. Cognitive ability and brain structure in type 1 diabetes: relation to microangiopathy and preceding severe hypoglycemia. *Diabetes* 52;149–156.
- 87.** Stewart R, Liolitsa D, 1999. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med.* 16;93– 112.
- 88.** Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke* 2004;35:2620–2622.
- 89.** Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004;292:2901–2908.
- 90.** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği: Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ankara, 2014, Mayıs.
- 91.** Shoback D, Bikle DD. Metabolik Kemik Hastalığı. Ed: Gardner DG, Shoback D. Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, baskı:9; 227-241.

92. Bikle DD. Extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D and its health implications. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2009;7:114.
93. Christakos S, Dhawan P, Benn B, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1116:340.
94. Khanal RC, Nemere I. Regulation of intestinal calcium transport. *Ann Rev Nutr.* 2008;28:179.
95. Bikle DD. Nonclassic action of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:26.
96. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):537S-540S.
97. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Apr;13(3):100-5.
98. Gascon-Barre M, Huet PM. Apparent [³H]1,25-dihydroxyvitamin D₃ uptake by canine and rodent brain. *Am J Physiol.* 1983 Mar;244(3):E266-71.
99. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, Teller WM. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr.* 1984 Nov 15;62(22):1086-90.
100. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1985 Apr;44(4):1138-41.
101. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol.* 1997 Dec;11(13):1961-70.

- 102.** Hosseinpour F, Wikvall K. Porcine microsomal vitamin D(3) 25-hydroxylase (CYP2D25). Catalytic properties, tissue distribution, and comparison with human CYP2D6. *J Biol Chem.* 2000 Nov 3;275(44):34650-5.
- 103.** Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):888-94.
- 104.** Eyles DW, Feron F, Cui X, Kesby JP, Harms LH, Ko P, McGrath JJ, Burne TH. Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuro endocrinology.* 2009 Dec;34(1):247-57. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.04.015.
- 105.** McGrath J, Feron F, Eyles D, Mackay-Sim A. Vitamin D: the neglected neurosteroid? *Trends Neurosci.* 2001 Oct;24(10):570-2.
- 106.** McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J.* 2008 Apr;22(4):982-1001.
- 107.** Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005 Jan;29(1):21-30.
- 108.** Neveu I, Naveilhan P, Mena C, Wion D, Brachet P, Garabédian M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res.* 1994 Jun 1;38(2):214-20.
- 109.** Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, Decker L, Berrut G, Beauchet O. Vitamin in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil .* 2011;9:259–267.

- 110.** Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-up. *Journal of Gerontology*: 2012 November;67(11):1205–1211.
- 111.** Annweiler C, Beauchet O. Vitamin Dementia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):249-58. doi: 10.1159/000334177.
- 112.** Llewellyn DJ, Langa KM, Lang AI. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Cognitive Impairment. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2009 Sept;22(3):188-195.
- 113.** Van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, Verhaar HJ, Van der Schouw YT, Emmelot-Vonk MH. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2013 Sep;12(4):1013-23. doi: 10.1016/j.arr.2013.05.004.
- 114.** Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64:888–895.
- 115.** Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendleton N, O'Neill TW, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:722–729.
- 116.** Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010;74:18–26.

117. Güngen C, Ertan T, Eker E, ve ark. Standardize Mini-Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13 (4): 273-281.
118. Nooyens AC, Baan CA, Spijkerman AM, Verschuren WM. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):1964-9.
119. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jun;56(6):1028-36.
120. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Obesity, diabetes and cognitive deficit: The Framingham Heart Study. *Neuro biol Aging*. 2005 Dec;26(1):11-6.
121. Djalali M, Taheri E, Saedisomeolia A, Djazayeri A, Rahemi A, Hashemi M, Larijani B. Vitamin D status of type 2 diabetic patients compared with healthy subjects in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2014 Jan 9;19 Suppl 3:S6-S11.
122. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing 'D'ecline. *Mol Aspects Med*. 2008 December;29(6): p. 415-422.
123. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J*. 2008;22(4):982-1001.
124. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, et al. 1-alfa, 25 dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2009;17(3):703-17. doi: 10.3233/ JAD-2009-1080.
125. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. Review, *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6):1706-9.

- 126.** Sato Y, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Mar;86(3):576-81.
- 127.** Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults. A randomised controlled trial. *PLoSOne.*2011;6(11):e25966.doi:10.1371/journal.pone.0025966.

8. EKLER

EK-1: MİNİMENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ

Ad Soyad:
Meslek:

Tarih:
Aktif El:

Yaş: Eğitim (yıl):
T. Puan:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz

.....()

Hangi mevsimdeyiz

.....()

Hangi aydayız

.....()

Bu gün ayın kaçı

.....()

Hangi gündeyiz

.....()

Hangi ülkede yaşıyoruz

.....()

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız

.....()

Şu an bulunduğunuz semt neresidir

.....()

Şu an bulunduğunuz bina neresidir

.....()

Şu an bu binada kaçınca kattasınız

.....()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan

.....()

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan.
(100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise).....

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)

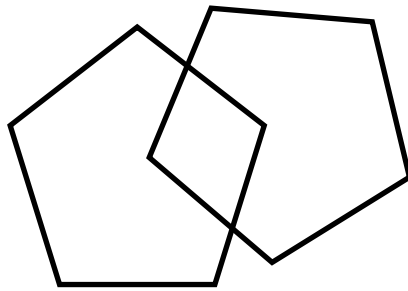
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan.....

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan.....

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada).....

e)Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan).....

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan)



EK-2: MİNİMENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ UYGULAMA KILAVUZU

Başlangıç

1. Doğru kişinin test edildiğinden emin olmak üzere, kişinin isim ve soyadı sorulur.
2. Görme ve işitme için yardımcı cihazı varsa test esnasında bunların kullanılması sağlanır.
3. Testin uygulanacağı kişilere, bazı sorular sorulacağı söylenerek bilgilendirilir ve testin yapılması için izin alınır.
4. Sorular, anlaşılmadığı veya cevap vermeye teşebbüs edilmediği görüldüğünde, en fazla üç kez tekrar edilir ve yine cevap alınamazsa sözel veya fiziksel hiç bir ipucu vermeden sonraki soruya geçilir.
5. Test uygulanırken, bazı sorularda kullanılmak üzere, bir yüzünde büyük harflerle ve rahat okunabilecek biçimde yazılmış "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazısı diğer yüzünde dört yanlı bir figür oluşturacak biçim de iç içe geçmiş iki beşgenin çizgili olduğu bir kağıt bulundurulmalıdır.

Uygulama

1. MMSE "Size bazı sorular sormak ve çözeniz için bazı problemler göstermek istiyorum, lütfen elinizden gelen en iyi cevabı vermeye çalışın" sorusu ile başlar.
2. Her bir sorunun klinik tecrübeye dayanan ve kolay anlaşılır kendi özel talimatı vardır.
3. Soruların soruluş şekli görüşmeciye bırakılmamış olup, önceden belirlenmiştir. Soruların tamamen belirlenen şekliyle sorulması gereklidir.

4. Soruların yanlarında cevapların yazılabileceği ve puanlandırılabilceği boşluklar bırakılmıştır. Böylelikle toplam puan test bittikten sonra sağlanabilir.
5. Zaman sınırlaması verilen sorularda, görüşmeci talimat bitiminden itibaren süre tutar. Hızlı cevaplama telaşına kapılmayı önlemek için testin uygulandığı kişiye süre tutulduğu bildirilmez. Müsaade edilen süre aşıldığında, görüşmeci "Teşekkürler, bu kadarı yeterli" diyerek bir sonraki soruya geçer. Zaman sınırlaması, değişkenliği azaltmak, güvenilirliği arttırmak, hastanın yetersiz kaldığı sorular karşısında katastrofik reaksiyonlar geliştirmesini önleyerek sükunetini muhafaza etmek için konulmuştur. Zor bir soru üzerinde çalışıldığında; örneğin beş kenarlı figürlerin kopyasında, zaman dolduğu halde işlem sürmekteyse tamamlanması beklenilir.

Yönelim

1. Hangi günde bulunulduğu sorulduğunda, bulunulan günün bir gün öncesi ve bir gün sonrası doğru kabul edilir. Ay sorulduğunda ayın son günü ise yeni ay ve yeni ayın ilk günü ise eski ay doğru kabul edilir. Mevsimlerde hava şartlarına göre görüşmeci cevabın doğruluğunu değerlendirmelidir.
2. Bulunulan ülke, şehir, semt, bina ve kat sorulur.

Kayıt Hafızası

1. Görüşmeci hastadan 1 sn ara ile söyleyeceği 3 kelimeyi tekrar etmesini ister. 20 sn süre verilir, her doğru kelimeye 1 puan verilir, sıra ile tekrarı gerekmez.
2. Cevap verildikten sonra puanlandırılır. Yanlış veya eksik cevap verilmişse en fazla beş kez olmak üzere kelimeler tekrarlanıp testteki hatırlama bölümü için öğrenilmesi sağlanır.

Dikkat ve Hesap

100'den geriye doğru 7 çıkartılarak sayılır. Her bir doğru çıkarma işlemi için 1 puan verilir. Yanlış yapılan işlemde puan düşüldükten sonra hastaya doğru rakam söylenerek devam edilmesi istenir.

Hatırlama

Kayıt hafızası bölümündeki üç kelimenin (masa, bayrak, elbise) hatırlanması istenir. Sıra önemsizdir.

Lisan Testleri

1. Kalem ve saat gösterilerek ne olduğu sorulur. Cevap için 10 sn verilir. (Toplam puan 2)
2. Yandaki cümlenin tekrar istenir: "Eğer ve fakat istemiyorum" 10 sn süre verilerek kelimesi kelimesine tekrara puan verilir. Cümleyi uygun biçimde telaffuz etmek için dikkat göstermek gerekir. Zira yaşlılarda görülen yüksek frekanslardaki işitme kayıplarında cümlenin anlaşılması zor olabilir. Doğru cevap 1 puandır (Toplam puan 1) .
3. Hastanın birazdan söylenecek 3 basamaklı işlemi uygulaması istenir. Öncelikle hastanın dominant olarak kullandığı elini öğrenmek gerekir. Hastaya "Masada duran kağıdı sol/sağ (nondominant) elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve kağıdı yere bırakın lütfen" cümlesi söylenerek 30 sn süre ve her bir doğru işlem için 1 puan verilir. Bu işlem öncesinde (talimat okunmadan) kağıdın hasta tarafından alınmasına izin verilmez. Görüşmeci kağıdı hastanın uzanamayacağı bir mesafede ve kendi vücuduna göre orta hatta tutmalı, talimat verildikten sonra kağıdı hastanın ulaşabileceği alana doğru itmeli.
4. Bir kağıda büyük harflerle ve puntolarla rahatça okunabilecek şekilde yazılmış cümle okunarak ne yazıyorsa onu yapması istenir (Toplam puan 1).

5. Hastaya bir kağıt ve kalem vererek tam bir cümle yazması istenir. 30 saniye süre tanınır. Anlam içeren doğru bir cümle için 1 puan verilir (özne, yüklem, nesne bulunmalıdır).
6. Hastaya bir kağıt, kalem ve silgi verilerek şekli gösterilen birbiri içine geçmiş iki beşgeni kopya etmesi istenir. 1 dakika süre tanınır. Beşgenlerin kenar sayılarının tam olmasına dikkat edilir (Toplam 1 puan).

EK-3: BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR
FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ANKARA HASTANESİ ENDOKRİNOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN TİP 2 DİYABET HASTALARINDA D VİTAMİNİ
EKSİKLİĞİNİN BİLİŞSEL FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİ

2. KATILIMCI SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 236'dır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre anket formlarının doldurulması ile sınırlıdır ve bu süre yaklaşık **15 dakika** dır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı; *hastanemiz endokrinoloji polikliniğine başvuran Tip 2 diabet hastalarında D vitamini eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini araştırmaktır.*

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi endokrinoloji kliniğine başvuran Tip 2 diabet hastaları çalışmaya alınacaktır.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada sizden istediğimiz klinik değerlendirme için gerekli olan, hastalarda bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için tarama amaçlı kullanılan Mini Mental Durum Testinin endokrinoloji polikliniğimizde çalışmayı yapan hekim eşliğinde doldurulmasıdır.

7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

Çalışmaya katılan hastaların uygulacak testteki sorulara doğru şekilde cevaplandırması istenmektedir.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Tip-2 diabet hastalarında saptanan D vitamini eksikliğinin kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu gösterilerek, hastalara rutin muayene takiplerinde belirli aralıklarla serum D vitamini düzeyi bakılarak gerekirse tedavi başlanmasını sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Çalışma kapsamında size ek işlem uygulanmayacaktır. Bu açıdan çalışma nedeni ile oluşacak bir risk artışı beklenmemektedir.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:

Dr. Zehra YEĞİN

Başkent Üniversitesi Ümitköy Polikliniği / Aile Hekimliği

Mutlukent Mahallesi 1963 Sok. No:17 Ümitköy/ANKARA

İş: 0 (312) 235 70 50

Cep: 0 532 012 56 10

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Bu çalışma kapsamında hasta mevcut devam eden tedavisi varsa ona devam edecektir, çalışmayla ilgili ek bir tedavi uygulanmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

“Sayın Dr.Zehra YEĞİN tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.”

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

VASİ (Varsa)		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

