

## VİTAMİN D

Vitamin D yakın geçmişe kadar vücutta Kalsiyum ve Fosfor düzeylerini regule eden ve kemik mineralizasyonundaki önemli rolü ile bilinen bir prohormon olarak kabul edilmekteydi. Oysa günümüzde Vitamin D reseptörlerinin pek çok farklı hücre çeşidinde bulunduğu ve biyolojik etkisinin mineral metabolizması kontrolünün çok ötesinde olduğu anlaşılmıştır.

“Vitamin D” terimi yağda eriyen bir grup steroid yapının genel adıdır. Kendisinden önce keşfedilen A,B ve C vitaminlerinden sonra alfabedeki D harfi ile adlandırılmıştır.

İki esas formu bulunmaktadır. Bunlardan ilki **Vitamin D<sub>3</sub> (Kolekalsiferol)** ikincisi ise **Vitamin D<sub>2</sub> (Ergokalsiferol)** adını taşımaktadır.

**Vitamin D<sub>3</sub>** deride 7-dehidrokolesterol'den güneş ışığındaki UV ışınları sayesinde previtamin D<sub>3</sub> haline dönüşür. Isıya bağlı bir süreç sonucunda previtamin D<sub>3</sub> de Vitamin D'ye çevrilir. Fazla gelen UV B ışınları ise (orta dalga UV, 280-315 nm) previtamin D<sub>3</sub>'ün biyolojik inaktif formları takshisterol ve lumisterol'e dönüşümünü sağlar. Bu mekanizma ile fazla sentezlenen Vitamin D nin toksik değerlere ulaşması engellenmiş olur.

**Vitamin D<sub>2</sub>** maya ve mantar kaynaklı olup, Ergosterol'den UV radyasyonu ile oluşur. Süt,yumurta ve bitkilerde bulunması nedeniyle besinlerle kan dolaşımına girer. Ergosterol'ü inek sütünden dolaylı yolla da alabiliriz. Hayvanlar yedikleri otlardaki UV ışınına maruz kalmış maya içeren gıdalardan aldıkları vitamin D<sub>2</sub>'yi süte geçirirler. Eğer bu süt UV ışınlarına maruz bırakılırsa sütün doğal 7-dehidrokolesterol içeriği Vitamin D<sub>3</sub> meydana getirir ve bu sütlere 'vitamin D ilaveli' denir.Bu işlem patent almıştır ve batı ülkelerinde zorunludur.

Kemik sağlığında güneş ışığı ve vitamin D ilişkisinin anlaşılması kuzey Avrupa'nın endüstrileşmesiyle birlikte başlamıştır. Güneş ışığına maruz kalmadaki eksiklik ciddi büyüme geriliği ve kemik deformiteleriyle karakterize raşitizm epidemisine yol açmıştır. Huldschinsky ve arkadaşları(1919) ultraviyole radyasyona maruz kalmanın raşitizmi iyileştirdiğini bildirmiştir. Bunu 1929 yılında güneş ışığına maruz kalmanın raşitizmi düzelttiğini gözleyen Hess ve Unger takip etmiştir. 1920 yılında Mellanby ve McCollum morina balığı karaciğer yağında anti-raşitik etkin maddenin vitamin D

olduğunu buldular. 1930 yılında maya ekstresinin ultraviyole ışınına maruz kalmasının D vitamini olarak bilinen anti-raşitik bir madde üretmekte etkili olduğu kabul edildi. Bu vitamin D, yapısı belirlendikten sonra vitamin D<sub>2</sub> olarak adlandırıldı. 1937 yılında 7-dehidrokolesterolün UV ışınına maruz kalmasıyla Vitamin D<sub>3</sub>'ün deride sentezlenebildiği bulunmuş oldu.

Vitaminin D<sub>3</sub>'ün üretim maliyeti düşük olduğundan, Birleşik Devletler ve Avrupa'da süt ve ekmek gibi yiyecek maddelerinin takviyesinde yaygın olarak kullanıldı. 7-dehidrokolesterol koyun yününde bulunan lanolinden kolaylıkla ekstre edilince, vitamin D<sub>3</sub> düşük maliyetle üretilmeye ve besin takviyesi olarak veya gıda desteklerinde kullanılmaya başlandı.

Günümüzde ise süte vitamin D takviyesi zorunlu olduğu için Kuzey Amerika ve Avrupa'da raşitizm bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkmıştır.

Deride üretilen veya besinlerle alınan vitamin D biyolojik olarak aktif değildir ve ilki karaciğerde 25. karbona ve ikincisi de böbrekte 1.karbona olmak üzere iki ardışık hidroksilasyona uğrayarak, sırasıyla 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] (Kalsidiol) ve biyolojik aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] (Kalsitriol) moleküllerine dönüşür. Dolaşımdaki 25(OH)D, aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'den bin kat daha fazla konsantrasyonlarda bulunmaktadır.

Bu vitaminler dolaşımda vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile taşınırlar ve vitamin D reseptörleri (VDR) ile hücrelere bağlanırlar.

## VİTAMİN D RESEPTÖR LOKASYONU

Sistem	Doku
Gastrointestinal sistem ve Karaciğer	Özofagus, mide, ince bağırsak, kolon, hepatositler
Kardiovasküler sistem	Kardiomyositler, damar, düz kas hücreleri, endotelial hücreler
Renal sistem	Proksimal ve distal tübüller, toplayıcı kanallar
Endokrin sistem	Paratiroid, pankreas ve tiroid hücreleri
Üreme organları	Testis, over, plasenta, uterus, endometrium
İmmun sistem	Timus, kemik iliği, B hücreleri, T hücreleri
Solunum sistemi	Alveolar hücreler
İskelet sistemi	Osteoblastlar, osteositler, kondrositler
Kas/Bağ dokusu	Çizgili kas, fibroblast, stroma hücreleri
Deri	Epidermis, meme, saç follükülleri
Merkezi sinir sistemi	Nöronlar, glia hücreleri, astrositler

25(OH)D (Kalsidiol) dolaşımında vitamin D'nin ana formu olup vitamin D ölçümünde kullanılır. Serum 25(OH)D düzeyi, genel vitamin D düzeyinin esas ölçütüdür.

1,25(OH)<sub>2</sub>D, vitamin D düzeyinde bilgi vermez ve genellikle vitamin D eksikliğiyle ilişkili olan sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak normal veya yüksek olabilir.

Vitamin D'nin %90'ı güneş ışığı sayesinde sentezlenirken, %10'u besinlerle alınır (Yağlı balıklar, yumurta, süt, vitamin ilave edilmiş margarinler ve diğer gıdalar). Çok az çeşit yiyecek vitamin D içerir. Ülkemizde bu yiyecekler çok az tüketilmektedir. Yağlı balık türlerinde 200-1400 IU, bir tam yumurtada 20 IU ve ilaveli sütte 100 IU/bardak Vitamin D bulunur. Ağızdan alınan her 100 IU, kan 25(OH)D düzeyini 1 ng/mL artırmaktadır.

Deri güneş ışığına maruz kaldığında büyük miktarlarda Vitamin D sentezlenir. Özellikle düşük enlemlerde yaşayan kişilerde güneşlenme ile günde 20.000 IU kadar Kolekalsiferol sentezlenebilir.

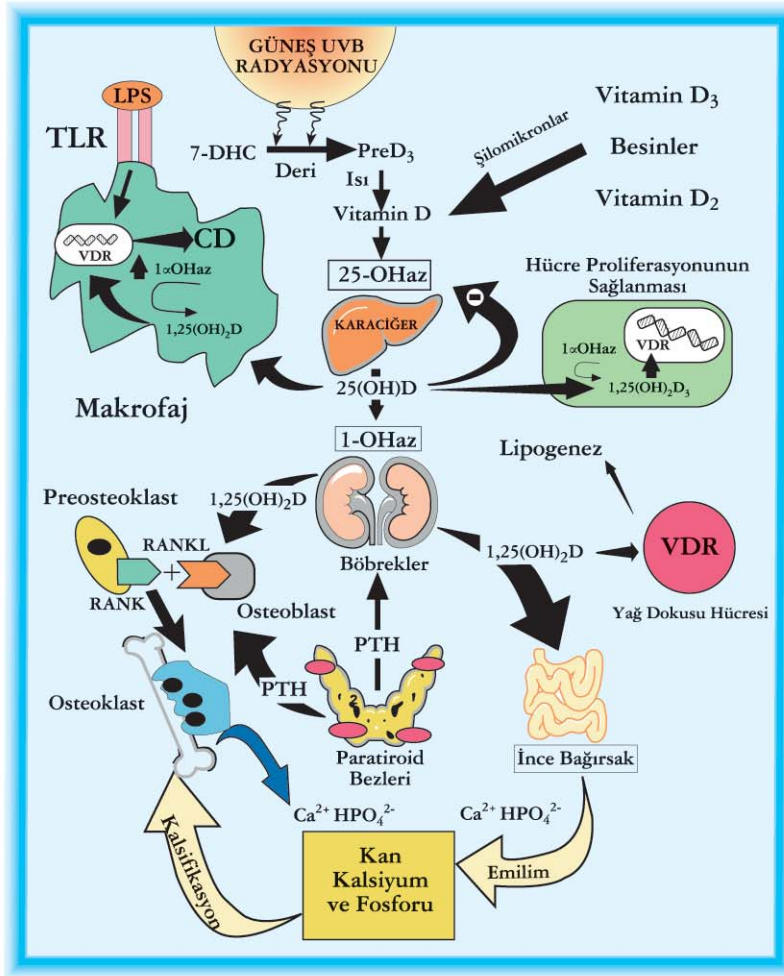
• Vücudun %25 lik kısmının yaz aylarında ve gün ortası olmak kaydıyla **hafta da 2-3 kez tekrarlanması şartıyla 15 dk.** güneş radyasyonuna maruz kalması yeterli vitamin D üretimini sağlayacaktır.

• Esmer olan kişiler açık tenli kişilerden daha fazla süre güneşte kalmalıdır.

• UVB ışığı vitamin D yapımı için gereklidir, fakat uzun süre UVB ve UVA (Uzun dalga UV, 315-400nm) ışınlarına maruz kalmak deri hücrelerinde hasara yol açabilir.

• UVB ışınları pencere camını geçemez.

• Güneş kremleri UVB ışınlarını bloke eder.



Şekil 1: ( *Ann Epidemiol.* 2009 February; 19(2): 73–78.*doi: 10.1016/j. annepidem.* 2007.12.001)

TLR : 'Toll-like' reseptör

CD : Kathelisin D

RANK : Nükleer faktör Kappa B reseptör aktivatörü

RAKL : Nükleer faktör Kappa B ligandı için reseptör aktivatörü

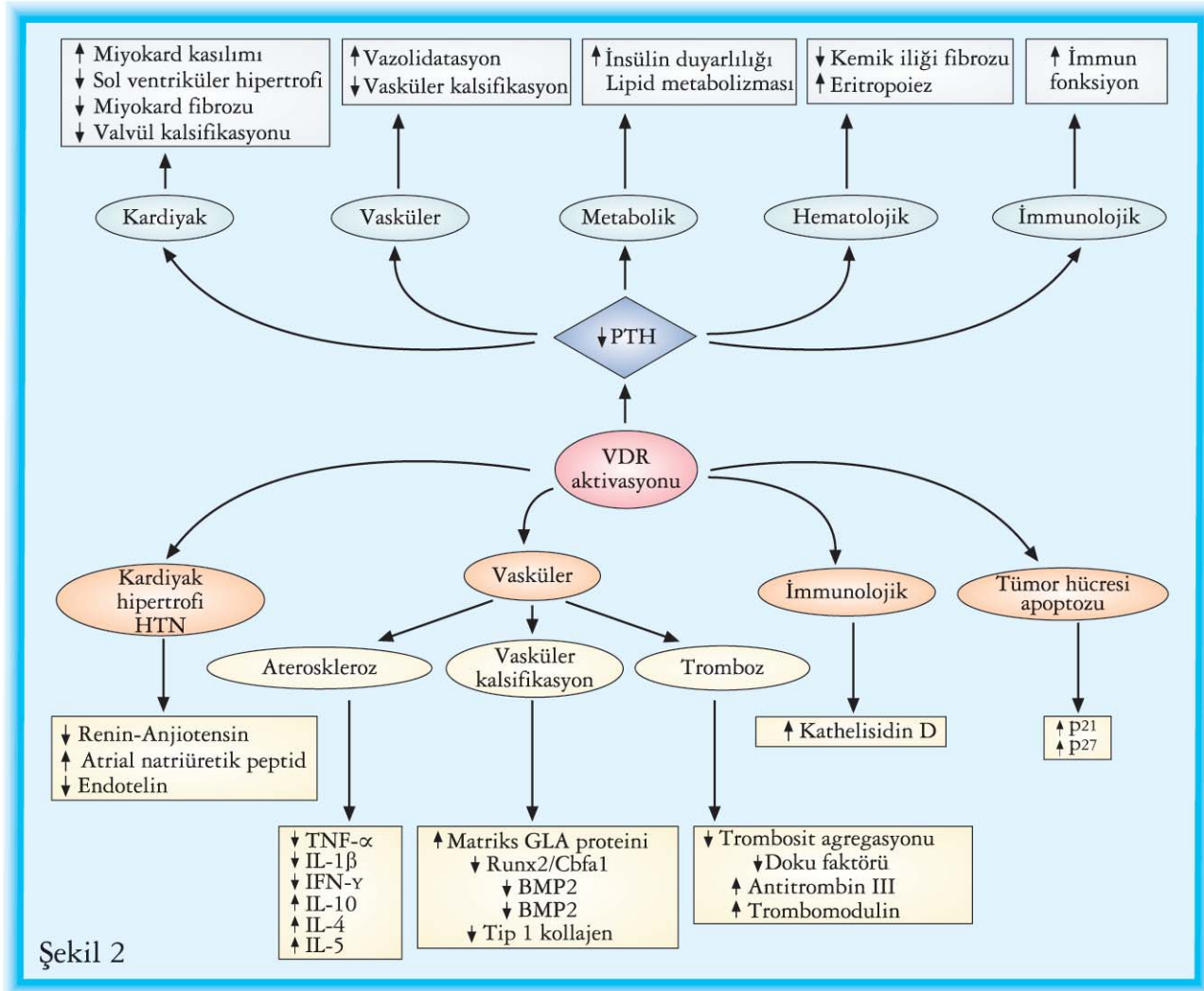
## Aktif Vitamin D: Kalsitriol {1,25(OH)<sub>2</sub>D}

Kalsitriol birincil etkisini serum kalsiyum ve fosfor düzeyini kontrol ederek gösterir. İnce bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. İskeletten kalsiyum ve fosfat salınımını artırır. Vitamin D hemopoietik kök hücrelerine bağlanarak osteoklast formasyonunu sağlar. Kemik dokusu yenilenir, hücrelerin diferansiyasyonu gerçekleşir. Böbreklerden zayıf da olsa kalsiyum reabsorbsiyonunu sağlar. D vitamini yokluğunda diyet ile alınan kalsiyumun sadece %10-15'i bağırsaktan emilir. Fosforun da %60'lık kısmı emilebilir.

İkincil etkileri, hücrelerde genomik ve nongenomik düzeylerde gerçekleşmektedir. Son yıllardaki çalışmalar Vitamin D'nin mineral metabolizması dışında söz konusu olan ikincil etkilerinin önemi üzerinde

yoğunlaşmaktadır, çünkü birçok organ ve hücrede lokal etkiye sahiptir. Kalsidiol kalsitriole sadece böbrekte çevrilmez; prostat, kolon, meme, akciğer, makrofajlar gibi birçok doku ve hücrede kalsitriol sentezi gerçekleşebilmektedir. Eğer kan kalsiyumu için gerekli miktar böbreklerde üretilmiş ise arta kalan kalsidiol doğrudan bu dokularda kullanılabilir.

Vitamin D'nin iskelet dışı ikincil etkisi sayesinde elde edilen yararlı sonuçlar son yıllarda önemli araştırma konularının başında gelmektedir. Vitamin D reseptör dağılımı çok sayıda doku ve organı kapsamaktadır. Üstelik bunların bir kısmı 1-hidroksilaz enzim aktivitesine sahip olduğundan, lokal aktif Vitamin D sentezleme kapasitesine de sahiptirler. Parakrin etki lokal dokularda 1,25 (OH)<sub>2</sub>D gen ekspresyonunu etkilemektedir.



Şekil 2

Tüm dokularda vitamin D reseptörleri yer almaktadır. Bu sayede vitamin D doğrudan ve dolaylı olarak, kalsiyum ve kemik metabolizmasını düzenleyen, bağışıklığı düzenleyen, hücre büyümesi ve olgunlaşmasını kontrol eden, insülin ve renin salınımını düzenleyen, apoptozu indükleyen ve anjiogenezi inhibe eden 200'den fazla geni kontrol etmektedir.

Kalsitriol, VDR aktivasyonu ile birlikte PTH seviyesini düşürerek de kardiyak, vasküler, metabolik, hematolojik ve immunolojik etkilere neden olmaktadır. Şekil 2' deki tabloda kalsitriolün bu etkileri özetlenmiştir.

#### **Vitamin D kan düzeylerinin yeterli seviyede olmasının olumlu etkileri:**

**Mortalite Hızında Azalma:** 65 yaş üzeri kişilerde yapılan çalışmalarda > 40 ng/mL üzeri vitamin D değerine sahip kişilerin tüm nedenlerden ölüm riskleri < 10 ng/mL değere sahip kişilere oranla %45 azalmıştır.

**Düşük Kardiyovasküler Mortalite:** Bir çalışmada standart kardiyovasküler risk faktörlerinin ayarlanması yapıldıktan sonra, D vitamini eksikliği olan vakalarda diğerlerine göre ilk kardiyovasküler olay riskinin %62 arttığı gösterilmiştir. Vitamin D endotel ve düz kas hücrelerinde anti-aterosklerotik etkilere sahiptir.

**Azalmış Diabetes Mellitus Riski:** Pankreatik beta hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır. Yapılan çalışmalarda çocuklarda vitamin D takviyesinin tip 1 diyabet gelişme riskini vitamin D takviyesi almayan çocuklara göre %30 azaltmaktadır.

**Azalmış Kanser riski:** Bilindiği gibi vitamin D hücrel diferansiyasyonu teşvik

ederken hücrel proliferasyonu inhibe eder ve hayvan deneylerinde tümör büyümesini azaltıcı etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalara göre her 20 ng/mL vitamin D artışının kolon kanseri riskini %40 azaltıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.

**Multipl Skleroz (MS) ve Otoimmün Hastalık Riskinde Azalma:** Yüksek enlemlerinde yaşayan kişilerde MS sıklığı artış gösterir. Yalnızca beyaz ırk için geçerli olmak üzere vitamin D'nin 20 ng/mL'den yüksek olması MS için önemli bir risk düşüşüne yol açmaktadır.

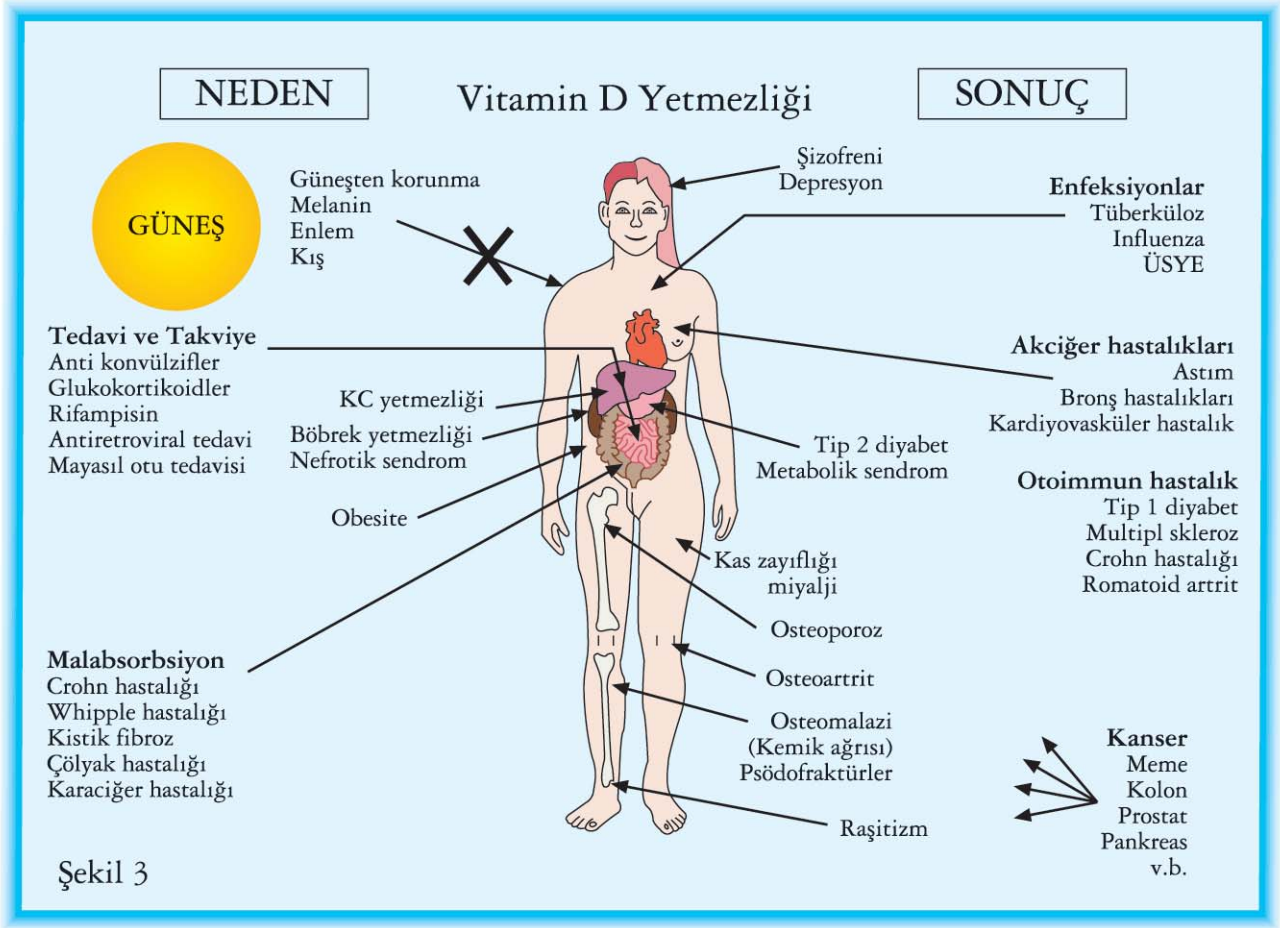
**Alerji ve Astım Riskinde Azalma:** Vitamin D edinilmiş bağışıklığı baskılayarak immun cevabı düzenlemektedir.

**Enfeksiyon Riskinde Azalma:** Makrofajlarda Katelisidin D yapımı için vitamin D gereklidir. Aktif tüberküloz riski vitamin D düzeyi yüksek olan kişilerde azalmaktadır.

**Mental Hastalık Riskinde Azalma:** Şizofreni ve depresyon hastalarına yapılan vitamin D takviyesi olumlu sonuçlar vermektedir. Özellikle depresyonlu kişilerde yeniden nüksü önlemek için 16 ng/mL'nin üzerinde vitamin D değerleri önerilmektedir.

**Kas ve İskelet Sistemi Ağrılarında Azalma:** Bu tip ağrılara sahip kişilerin % 93'ünde vitamin D kan değerleri 20 ng/mL'den düşüktür. Tedavide vitamin D takviyesi olumlu sonuçlar vermektedir.

**Azalmış Renal Hastalık Riski:** Özellikle siyah ırka mensup kişilerde yüksek vitamin D değerleri böbrek yetmezliği riskini azaltmaktadır.



(BMJ 2008;336:1318)

**Vitamin D eksikliği** , sekonder hiperparatiroidiye neden olur ve osteopeni ve osteoporozu hızlandırarak iskeletteki yıkımı artırır. Yükselen parathormon konsantrasyonu fosfatüri ve hipofosfatemiye indükleyerek osteoidde mineralizasyon defektine yol açar (osteomalazi). Ağrısız bir hastalık olan osteoporozdan farklı olarak raşitizm ve onun yetişkinlerdeki karşılığı osteomalazi, kemik ve kaslarda non-spesifik ağrılara, ve ciddi kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Proksimal kas güçsüzlüğü, hatalı olarak multipl skleroz veya amniotropik lateral skleroz tanısı alabilen vitamin D eksikliğinin sık görülen bir belirtisidir.

**Vitamin D eksikliği nedenleri iki**

kısma ayrılabilir;birincisi yeterli güneş ışığına maruz kalamama, ikincisi ise medikal veya fiziksel duruma bağlı nedenlerdir.

#### Yeterli UVB alamama nedenleri:

Yaşlılık; derideki 7-dehidrokolesterol düzeyi azalır. Ayrıca hareket azlığı veya evde yaşama süresinin uzun oluşu başlıca etmenlerdir.

Koyu renkli deri; koyu ten rengine sahip kişilerde melanin pigmentinin epidermiste yer alışı UVB ışınlarının melanin tarafından absorbe edilmesine neden olur. Bunun sonucunda beyaz renk derili kişilere kıyasla yetersiz vitamin D üretilir. Derinin renk

derecesine göre 10-50 kat daha fazla güneş ışığına maruz kalma gerekli olabilir. Mevsim, enlem ve gün ışığı gibi coğrafi etmenler; yüksek enlemler yerlerde ozon tabakası 290 nm üzerindeki UVB radyasyonu absorbe edebilir ve deride previtamin D<sub>3</sub> üretimi azalabilir. En düşük vitamin D değerleri kış aylarında tespit edilmektedir.

Güneş kremleri UVB ışınlarını etkin olarak absorbe edebilirler. Örneğin faktör 8 olan bir krem previtamin D<sub>3</sub> üretimini %95 azaltabilir.

Medikal veya fiziksel nedenlere bağlı yetersizlik, özellikle yağ absorpsiyon bozukluklarında karşımıza çıkabilir.

Antiepileptik tedavide kullanılan bazı ilaçlar ve bipolar bozukluk tedavisinde kullanılan bazı ilaçların uzun süreli kullanımında vitamin D yetersizliği ve osteomalasi görülebilir. Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepinin yanı sıra antitüberküloz ilaçlardan rifampisin de osteomalaziye yol açabilir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin katabolizmasının indüklenmesi bu ilaçların vitamin D ile ilgili yan etkilerini meydana getirir.

Kronik böbrek yetersizliğinde diyalize gereksinim duyan hastalar biyolojik aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'yi yeterince üretemezler. Bu durumda serum PTH seviyesi kan kalsiyumunu dengelemek üzere artış gösterir.

D vitamini eksikliğinin gelişiminde obezite bir diğer faktör olup subkutanöz yağ miktarındaki artış kana yeterince vitamin D salınmasını engeller.

Birçok toplum taramasında ABD ve Avrupa'da aktif yaşlı nüfusta cinsiyet farkı olmaksızın şaşırtıcı bir şekilde çok yüksek (%40-100 arasında değişen) vitamin D yetersizliği rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar vermektedir. Adeta dünya çapında henüz tanımlanmamış bir 'epidemi' söz konusudur. Vitamin D eksikliği, gıdalara vitamin D takviyesi yapılmasına rağmen çok yüksek sıklıkla gelişmiş ülkelerde görülmektedir.

Ülkemizde ise gıdalarda vitamin D ilavesi zorunlu olmadığı için risk daha büyüktür. Örneğin ülkemizde gebelerde yapılan bir çalışmada %45.6 oranında vitamin D eksikliği rapor edilmiştir. Yine başka bir çalışmada yeni doğanlarda %64.3 gibi yüksek oranda vitamin D eksikliği bulunmuştur. Aynı çalışmada annelerde %54.3 oranında vitamin D eksikliği rapor edilmiştir. Okul çağı öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ise vitamin D eksikliği %53 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Ege bölgesi gibi nispeten güneşi bol ve sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bir bölgede yaşayan yetişkinlerde bile vitamin D eksikliği %74.9 gibi çok yüksek orandadır. Bunun en önemli sebebi modern yaşam tarzının bizi ev içinde yaşamaya ve kapalı ortamlarda çalışmaya mecbur bırakması olabilir.

## Perinatal vitamin D eksikliği ve etkileri:

Son yirmi yılda dikkatler anne ve bebeğin biyolojik birliği temelinde vitamin D eksikliğinin anne ve bebeğin ortak bir sorunu olduğuna yoğunlaşmış ve bu çerçevede perinatal vitamin D eksikliği tanımlaması önem kazanmıştır. Maternal vitamin D eksikliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki vitamin D eksikliği ile “infantil rikets” için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra, vitamin D'nin özellikle kemik dışı etkileri göz önüne alındığında gebelik döneminin kritik bir dönem olabileceği, gebelikteki vitamin D eksikliğinin fetus üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürebileceği üzerinde durulmaktadır.

Fetus kalsiyum gereksinimini anneden karşılar; annenin gebelikte ve laktasyon döneminde normal kalsiyum dengesi için vitamin D düzeyinin yeterli olması gereklidir. Doğumla birlikte anneden sağlanan kalsiyum kesilir ve ilk günlerde bebek PTH ve aktif vitamin D ile kendi kalsiyum dengelerini korumaya çalışır. Bunun yanı sıra 25(OH)D plasentayı geçebilir ve bu nedenle yenidoğanlar doğumda annelerin sağladığı vitamin D desteğine bağımlıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda düşük 25(OH)D düzeyi için en önemli risk faktörünün anne 25(OH)D düzeyinin 10 ng/mL'den az olması gösterilmiştir. Bu nedenle vitamin D eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde eğer dışarıdan destek

sağlanmazsa serum 25(OH)D düzeyleri hızla düşer ve bu da yenidoğan döneminde hipokalsemi ve/veya konjenital riketse neden olur. Annedeki vitamin D eksikliğinin şiddetli olduğu durumlarda bebeklere verilen 400 IU vitamin D ile yenidoğan dönemindeki hipokalsemileri önlemek mümkün olmayabilir. Ne var ki bebeklere ilk hafta içinde vitamin D başlanması da mümkün olmayabilir. Dolayısıyla erken yenidoğan döneminde vitamin D eksikliğinin önlenmesi ancak annelerin vitamin D düzeyinin yeterli olması ile sağlanabilir. Benzer şekilde anne sütündeki 25(OH)D düzeyi de annenin vitamin D durumundan etkilenmekte ve bebeklerdeki vitamin D eksikliği için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

## Maternal D vitamin eksikliği ve etkileri :

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; maternal vitamin D eksikliğinin neonatal hipokalsemi ve infantil rikets yanında eklampsi/preeklampsi, fizyolojik kraniyotabes sıklığında artma, düşük doğum ağırlığı/prematür doğum, dental enamel hipoplazisi, konjenital katarakt, çocuklarda tip 1 diyabet, multipl skleroz, bipolar bozukluk, depresyon, astım, mental retardasyon sıklığında artma gibi sorunlarla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Ayrıca vitamin D'nin fetal beyin ve immun sistem gelişimini etkilediği ileri sürülmektedir. Gebelikte vitamin D yetmezliğinin yenidoğan üzerindeki etkileri kalıcı olabilir ve daha sonradan verilecek



vitamin D desteği ile tam olarak düzeltilemeyebilir. Bu durum özellikle beyin ve immun sistem gelişiminde önemlidir. Yapılan araştırmalarda vitamin D düzeyi düşük olan annelerde seksiyon oranı yüksek bulunmuştur. Preeklampsisi riski 5 kat, gestasyonel diyabet riski 3 kat, bakteriyel

vajinozis riski 2 kat artmış olarak bulunmuştur.

Maternal vitamin D eksikliğinin anne ve bebekler üzerindeki etkisi aşağıda yer alan Tablo'da özetlenmiştir.

EKSİKLİĞİN DERECEĞİ	SERUM 25(OH)D DÜZEYİ (ng/mL)	ANNEYE ETKİLERİ	YENİDOĞANA ETKİLERİ
şiddetli eksiklik	<10	<ul style="list-style-type: none"><li>• Preeklampsisi/Eklampsisi riskinde artma,</li><li>• Kalsiyum emiliminde azalma,</li><li>• Kemik kaybı,</li><li>• Yetersiz kilo alımı,</li><li>• Yüksek PTH düzeyleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük doğum ağırlığı,</li><li>• Neonatal hipokalsemi nöbeti,</li><li>• İnfantil kalp yetmezliği,</li><li>• Enamel defekti, fontanel genişliği,</li><li>• Konjenital rikets,</li><li>• İnfantil rikets (vitamin D desteği almadan anne sütü ile beslenenlerde )</li></ul>
Yetersizlik	10-30	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kemik kaybı,</li><li>• Subklinik miyopati</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neonatal hipokalsemi,</li><li>• Düşük kemik mineral dansitesi,</li><li>• İnfantil rikets (vitamin D desteği almadan anne sütü ile beslenenlerde )</li></ul>
Fazlalık/toksisite	>100	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperkalsemi,</li><li>• Hiperkalsiüri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İnfantil idiyopatik hiperkalsemi</li></ul>

### Vitamin D gereksinimi için yeni belirlemeler:

25(OH)D'nin serum düzeyi ile PTH aktivitesi ve bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonu arasındaki korelasyonu dikkate alan araştırmalar sayesinde ve de kemik demineralizasyonu ve patolojik kırıklarda Vitamin D'nin serum düzeylerini ilişkilendiren çalışmalardan alınan sonuçlara göre vitamin D'nin serum düzeylerinin fizyolojik limitleri son birkaç yılda yeniden gözden geçirilmiştir.

25(OH)D'nin konvansiyonel birimi  $\text{ng/mL} \times 2.496 = \text{nmol/L}$ 'dir.

Uzmanların çoğunluğunun görüşüne göre řu anda geçerli olan normalite aralığı 75-250 nmol/L (30-100 ng/mL) olarak kabul edilmektedir.

Ne var ki, kemik haricinde klasik olmayan etkileri söz konusu olduğunda, çeşitli ilişkilendirme çalışmaları bu vitaminin koruyucu etkisinin görülebilmesi için kan düzeyinin en az 100 nmol/L (40 ng/mL) olması gerektiğini işaret etmektedir. Bunun aksine, bebeklerde raşitizmi etkin

biçimde önlemek, yaşlılarda da kırık riskini düşürmek için daha düşük bir değer olan 50 nmol/L (20 ng/mL) yeterli bulunmuştur. Kendi içinde tutarlı olsa da, bu sonuç Vitamin D'nin multipl etkileriyle ilgili olarak öğrendiğimiz bilgiler ışığında yetersizdir.

Genel kabul alarak 250 nmol/L (100 ng/mL) olarak belirlenmiş olan üst limit, olası toksik sınır kabul edilen 375 nmol/L (150 ng/mL) değerinin bir hayli altındadır. Sonuç olarak vitamin D eksikliği için 20 ng/mL ve altı, yetersizlik için 21-29 ng/mL arası ve yeterli miktar için 30ng/mL ve üzeri değerler kabul edilmiştir.

Optimal 25(OH)D kan düzeylerini yakalamak için gerekli görülen günlük Vitamin D alım kriterleri de yeniden gözden geçirilmiştir. En az 75 nmol/L (30 ng/mL) serum 25(OH)D düzeyi sağlayabilmek için gereken günlük total vitamin D alımının 1000 ile 4000 IU (ortalama 2000 IU) olması gerekmektedir. Bu değerler birkaç yıl önce kabul edilen kriterlerden yaklaşık 10 kat daha yüksek olsalar da, 10000 IU/gün değerinin üzerinde olan olası toksik dozdan bir hayli düşüktür.

### D vitamini ölçümleri

Vitamin D'nin 25. karbonunun hepatic hidrosilasyonu ile 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] oluşturduğunun belirlenmesi, dolaşımdaki 25(OH)D miktar tayininde vitamin D bağlayıcı proteinin (DBP) kullanıldığı bir protein bağlanma testinin geliştirilmesine olanak vermiştir. 1,25-

dihidroksivitamin D'nin, vitamin D'nin biyolojik aktif formu olduğu belirlendikten sonra dolaşımdaki düzeyinin ölçümü için vitamin D reseptörünün bağlayıcı olarak kullanıldığı bir protein bağlanma testi geliştirilmiştir.

### Vitamin D Düzeyinin Tayini

Bir hastada vitamin D eksikliği, yeterliliği veya intoksikasyonun tayininde kullanılan tek vitamin D metaboliti 25(OH)D'dir. Vitamin D'nin dolaşımdaki temel formu yarı ömrü yaklaşık 2-3 hafta olan 25(OH)D'dir. 25(OH)D, besinsel vitamin D ve güneş ışığına maruz kalarak üretilen vitamini D'nin toplamıdır.

1,25(OH)D, vitamin D'nin biyolojik aktif formu olsa da, vitamin D düzeyinin ölçümü için ideal parametre değildir. Bunun bir kaç nedeni vardır: 1,25(OH)D'nin yarı ömrü sadece 4-6 saattir. Dolaşımdaki 1,25(OH)D düzeyi 25(OH)D'den 25 kat azdır.

Bir hastada vitamin D eksikliği geliştikçe intestinal kalsiyum absorpsiyonu azalır ve iyonize kalsiyum düzeyi geçici olarak düşer. Bu sinyal paratiroid bezlerindeki kalsiyum sensörlerince algılanır ve paratiroid hormon (PTH) üretim ve sekresyonu artar. PTH, böbrekte kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırarak kalsiyum metabolizmasını düzenler, böylece iskeletten kalsiyumun mobilizasyonu ile renal 1,25(OH)D üretimi artar. Bir hastada vitamin D yetersizliği ve sonucunda

25(OH)D eksikliği gelişirken, PTH düzeylerindeki artış 1,25(OH)D'nin normal veya yüksek olmasıyla sonuçlanır. Bu nedenle 1,25(OH)<sub>2</sub>D Vitamin D düzeyini doğrudan yansıtmaz.

1,25(OH)D, renal veya ekstra-renal 1,25(OH)D üretimindeki değişikliklerle ilişkili genetik veya edinsel kalsiyum metabolizma bozukluklarının tanısında kullanılabilir.

**Son 10 yılda Vitamin D üzerine olan bilgilerimizde 2 hususta devrimsel nitelikte değişiklik olmuştur.**

1. Vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizması dışında aktif metaboliti olan kalsitriol hemen her organda bulunan reseptörleri aracılığıyla etki gösterir. Vitamin D'nin klasik olmayan etkilerinin spektrumu anti-enflamatuvar, immunomodulasyon, anti-proliferatif ve nörotransmitter etkileridir. Bu mekanizmaların otoimmün hastalıklar, kanser, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu ve önleyici bir etki oluşturduğu düşünülmektedir.

2. Yapılan çalışmaların sonuçları, vitamin D gereksiniminin birkaç yıl öncesine kıyasla yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Vitamin D yetersizliğinin en temel nedeni güneş ışığına yeterince maruz kalmamaktır. Kuzey ülkelerinin coğrafyası ve çağdaş yaşam biçimi güneş ile insanı birbirinden uzaklaştırmıştır.

Bu iki husustan çıkan sonuca göre, vitamin D yetersizliği pek çok patolojik durumda görülmesine karşın, bunların ancak bazılarında patojenik rol oynamaktadır. Aynı süreçten hareketle, vitamin D'nin tedavi edici özellikleri de bazı durumlarda gerekli olabilir, ama bu koruyucu ve tedavi edici mekanizmalar farklı olabilir.

Vitamin D yetmezliğinin orta veya yüksek rakımlı yörelerde oturan insanların büyük kısmında görülüyor olması, ucuz olan bu vitamin-hormonun gıda ürünlerine takviye olarak konmasıyla büyük ölçüde çözümlenebilecektir.

## Referans Kaynaklar

- 1-Holick, MF. *Causes and Consequences of Vitamin D deficiency.* BMJ 2008; 336: 1318-1319
- 2-Holick MF and Chen TC . *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.* Am J Clin Nutr 2008;87(suppl):1080S–1086S
- 3-Sutton ALM and MacDonald PN. *Vitamin D: More Than a “Bone-a-Fide” Hormone.* Molecular Endocrinology 17(5):777–791
- 4-Vieth R, Bischoff-Ferrari A, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, Lamberg-Allardt C, McGrath JJ, Norman AW, Scragg R, Whiting SJ, Willett WC, Zittermann A. *The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective.* Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):649-50.
- 5-Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, and Dawson-Hughes B. *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.* Am J Clin Nutr 2006;84:18 –28.
- 6- Holick MF. *Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application.* Ann Epidemiol. 2009 February; 19(2): 73–78.doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
- 7- Holick MF *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.*Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
- 8-Holick MF *Deficiency of sunlight and vitamin D.* BMJ 2008;336:1318
- 9-Heaney RP. *Defining deficiency of vitamin D.* Clin Lab Int 2010; 34: 16-19.
- 10-Abbott Architect, 1000 SR immunoassay analyzer 25-OH Vitamin D package insert.
- 11-Pepper KJ, Judd SE, Nanes MS, Tangpricha V. *Evaluation of vitamin D repletion regimens to correct vitamin D status in adults.* Endocr Pract. 2009; 15(2): 95–103.

