

D VİTAMİNİ VE İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARI VITAMIN D AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

Esmâ ENERĞİN ASİL¹

Aylin AYZAZ²

ÖZET

Yağda çözünen vitaminlerden birisi olan D vitamini hormon benzeri fonksiyonlara sahip olan bir grup steroldür. İskelet sistemi üzerindeki etkisinin yanı sıra intestinal kanaldaki antimikrobiyal ürünleri artırarak immünitenin gelişmesinde rol almaktadır. Bu nedenle D vitamininin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortaya çıkışında etkili olan diyetel faktörlerden birisi olduğu düşünülmektedir. Gastrointestinal kanalın kronik inflamasyonu ile karakterize edilen inflamatuvar bağırsak hastalıklarının iki temel fenotipi ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır. Hem bireyin hem de ailesinin yaşam kalitesini azaltan her iki hastalığında dünya genelinde görülme sıklığı artış göstermektedir. Araştırmalar; inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde D vitamini eksikliğine sık rastlandığını göstermektedir. Bu nedenle bu derlemede D vitamininin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkisini güncel literatürden yararlanılarak değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı

ABSTRACT

Vitamin D is a sterol which has functions like hormone. It improves immune system by stimulating antimicrobial agents in intestinal tract. Therefore; it is thought that deficiency of vitamin D is a risk factor for inflammatory bowel diseases. Inflammatory bowel diseases are chronic inflammatory diseases of the intestinal tract. Ulcerative colitis and Crohn's disease are the two major phenotypes of inflammatory bowel diseases. These diseases have an increased incidence and great impact on the quality of life of the affected persons and their families. Vitamin D deficiency prevalence was frequently defined in people with inflammatory bowel diseases by various studies. Therefore the aim of this review is to evaluate the relation between vitamin D and inflammatory bowel diseases.

Key Words: Vitamin D, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, crohn's disease

¹ Arş. Gör., Ankara Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, energin@health.ankara.edu.tr

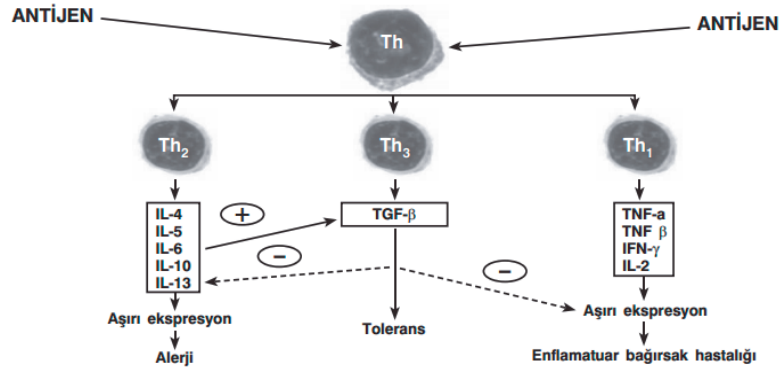
² Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, baylin@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Yağda çözünen vitaminlerden birisi olan D vitamini hormon benzeri fonksiyonlara sahip olan bir grup steroldür. Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki formu bulunmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011). Sınırlı besinde bulunduğu için D vitamini çoğunlukla besin destek ürünleri, zenginleştirilmiş besinler veya direkt güneş ışığı yoluyla vücuda alınmaktadır (Nicholson vd., 2012). İnsan vücudundaki D vitamininin %90-95'i deride sentezlenmekte, az bir kısmı ise diyetle alınmaktadır. Bu nedenle coğrafik özellikler, mevsim ve güneşin geliş açısı D vitamini üretimini etkilemektedir (Nicholson vd., 2012; Özkan ve Döneray, 2011). Yapılan bir çalışmada kış aylarında D vitamini seviyesinin yaza göre daha düşük olduğu ifade edilmektedir (Suibhne vd., 2012). Deride sentezlenen veya diyetle alınan vitamin D biyolojik olarak aktif değildir. D vitamininin etkin olabilmesi için vücutta aktif forma dönüşmesi gereklidir. Vitamin D karaciğerde 25OH vitamin D'ye (25(OH) D₃), böbreklerde ise 1,25di-OH vitamin D'ye (1,25 (OH)₂ D₃) dönüşür. Vitaminin bu aktif formu vücutta görev alır (Öngen vd., 2008).

Son yıllarda yapılan araştırmalar hormon gibi etki gösteren D vitamininin kemik metabolizması dışındaki organların fonksiyonlarında da önemli rol oynadığını göstermiştir (Kalkanoğlu, 2010; Jussilaa vd., 2012). Ayrıca vitamin D 'nin, hücre büyümesini inhibe eden biyoaktif bir faktör, hücre farklılaşmasını, immün regülasyonunu ve hücreleri neoplastik dönüşümden korumayı sağlayan bir hormon olduğu belirtilmektedir. Vitamin D'nin bazı otoimmün hastalıkların gelişimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Kalkanoğlu, 2010). Periferik kanda aktif inflamatuvar hücrelerde D vitamini reseptörlerinin tanımlanması, D vitamininin immün sistemdeki rolü üzerine dikkatleri çekmiştir. Vitamin D yetersizliği T hücre cevabının azalmasına neden olmaktadır (Nicholson vd., 2012). Bu durum D vitamininin T hücre gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir (Ulitsky vd., 2011). Proinflamatuvar sitokin üretimini arttırarak güçlü bir immün yanıt oluşturan T-helper 1 (Th1) hücreleri ile antiinflamatuvar sitokin salınımından sorumlu olan T-helper 2 (Th2) hücreleri, T hücrelerinin iki ayrı türüdür (Raman vd., 2011; Özkan ve Döneray, 2011). Vitamin D; Th1 hücrelerinin proliferasyonunu baskılamakta ve interlökin-2 ve interferon γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir (Lim vd., 2005; Nerich vd. 2011). Vitaminin eksikliğinde aktive olan ve Th1 yanıtı ile ilişkili olan proinflamatuvar

sitokinler, Tip 1 Diabetes Mellitus, Multiple Skleroz, Romatoid Artrit ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) gibi otoimmün tabanlı kronik hastalıkların etyopatogenezinde de rol oynamaktadır (Şekil 1) (Cantorna ve Mahon, 2004; Özkan ve Döneray, 2011; Hassan vd., 2013).



Şekil 1: Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar arasındaki dengenin bozulması (Coşkun, 2006)

D Vitamini Gereksinmesi

Kandaki 25(OH) vitamin D düzeyi yeterli veya yetersizliği saptamada iyi bir indikatördür. Serum 25(OH) D düzeylerine göre vitamin D durumu;

>30 ng/mL yeterli

20-30 ng/mL vitamin D yetmezliği

<20 ng/mL vitamin D eksikliği

<10 ng/mL ciddi eksiklik olarak tanımlanmaktadır (Sözen vd., 2012).

Farklı yaş ve cinsiyete göre günlük olarak alınması önerilen D vitamini alım miktarları Tablo1'de verilmiştir (Anonim, 2011).

Tablo 1: Farklı yaş ve cinsiyete göre önerilen günlük D vitamini alım miktarı

Yaş Grupları	Önerilen Alım Miktarı (IU/gün)	Yüksek Düzey Alım (IU/gün)
0-1 yaş bebek		
0-6 aylık bebek	400*	1000
6-12 aylık bebek	400*	1500
1-3 yaş	600	2500
4-8 yaş	600	3000
9-13 yaş	600	4000
14-18 yaş	600	4000
19-30 yaş	600	4000
31-50 yaş	600	4000
51- 70 yaş erkekler	600	4000
51-70 yaş kadınlar	600	4000
> 70 yaş	800	4000
Gebe veya Emzikli		
14-18 yaş	600	4000
19-50 yaş	600	4000

*Bebekler için önerilen günlük alım miktarı yerine yeterli alım miktarı kullanılmaktadır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları ve D Vitamini

Gastrointestinal kanalın kronik inflamasyonu ile karakterize edilen inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) iki temel fenotipi ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır (Andersen vd., 2012; Hassan vd., 2013). Hem bireyin hem de ailesinin yaşam kalitesini azaltan her iki hastalığında dünya genelinde görülme sıklığı artış göstermektedir (Goh ve Xiao, 2009; Jussilaa vd., 2012). Hastalıkla ilgili ilk tanımlamalar ve raporlar Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yaşayan beyazlar üzerinde yapılmıştır (Goh ve Xiao, 2009). Genetik olarak yatkın olan bireylerin intestinal floraya uygunsuz immün cevap vermesi hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Andersen vd., 2012; Ananthakrishnan vd., 2012).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının görülmesinde 100 kadar genin etkisinin olduğu ve (Fu vd., 2012; Gentschew ve Ferguson, 2012; Ananthakrishnan vd., 2012) Crohn hastalığında ülseratif kolite göre genetik riskin daha fazla olduğu bilinmektedir (Özkan, 2003). Ancak hastalıkların %25.0'inden daha azının ortaya çıkmasında bu genlerin etkili olması nedeniyle hastalığın ortaya çıkışında genetik yatkınlık ile birlikte çevresel ve diyetel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (Ananthakrishnan vd., 2012; Gentschew ve Ferguson, 2012).

Etnik köken ve coğrafi bölgeler İBH görülme sıklığına etki eden faktörlerden bazılarıdır. Etnik kökenin inflamatuvar bağırsak

hastalıklarındaki rolünü araştıran bir çalışmaya 65 Kafkasyalı, 29 Güney Asyalı birey katılmıştır. Çalışmanın sonunda katılımcıların %39.0'unda D vitamini eksikliği olduğu ve Güney Asyalı bireylerde D vitamini yetersizliğinin Kafkasyalılardan daha fazla olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Fu vd., 2012). Ayrıca Bangladeşli bireylerde Crohn hastalığının görülme sıklığı ülseratif kolitten daha fazladır (Goodhand vd., 2012). Fransa'da yapılan bir çalışmada ise bireylerin güneşte kalma süreleri ile Crohn hastalığı insidansı arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Bu durumun nedenleri arasında; güneş ışığı ile aktif hale gelen D vitamini, çevresel faktörler veya bu hastalığın da Multiple Skleroz gibi coğrafi bölgelere göre farklılık gösteriyor olması sayılmaktadır (Nerich vd., 2011).

Vitamin D antimikrobiyal proteinleri, katelisidin ve bazı defensinlerin sentezini uyarak immün sistemi desteklemektedir. İmmün sistem moleküllerinden antimikrobiyal peptitler; kemotaksis, sitokin ve kemokin fonksiyonları ile gastrointestinal kanaldaki epitelyal yüzeyde antibakteriyel, antiviral ve antifungal etki göstermektedir. Böylece bireyleri kontrolsüz mikrobiyal çoğalmadan veya inflamasyondan korumaktadır. Crohn hastalarında β -defensin ve katelisidin indüksiyonunun yetersiz olduğu bulunmuştur (Andersen vd., 2012). Ayrıca D vitamini eksikliği olan farelerin kolonlarında da antimikrobiyal proteinlerin düşük olduğu belirlenmiştir (Lagishetty vd., 2010). Yapılan çalışmalar D vitamininin intestinal kanaldaki antimikrobiyal ürünleri artırarak immünitinin gelişmesinde rol aldığını göstermektedir (Andersen vd., 2012). İmmün sistemdeki rolü nedeniyle İBH'nin ortaya çıkışında etkili olan diyetsel faktörlerden birinin de vitamin D olduğu belirtilmektedir (Abreu vd., 2004; Gentschew ve Ferguson 2012; Ananthakrishnan vd., 2012; Hassan vd., 2013).

İnflamatuar bağırsak hastalarında metabolik kemik hastalıkları ve kırık insidansının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Joseph vd., 2009). Compston ve arkadaşlarının (1987) yaptığı çalışmada, 75 inflamatuvar bağırsak hastasının kemik mineral ölçümleri yapılmış ve hastaların %30.6'sına ($n=23$) osteoporoz tanısı konulmuştur. Osteoporoz tanısı alan hastalardan 18'ine en az 1 kere bağırsak rezeksiyonu yapıldığı ve steroid kullanma sürelerinin osteoporozu olmayan kadınlara göre daha uzun olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çalışmada kemik mineral yoğunluğuna inflamatuvar bağırsak hastalığının yanı sıra steroid tedavisinin de olumsuz etkisinin olduğu vurgulanmıştır.

İnflamatuar bağırsak hastalığı olan bireyler üzerinde yapılan bir başka çalışmada özellikle bağırsak rezeksiyonu olan hastalarda D

vitamini yetersizliğinin daha sık görüldüğü bulunmuştur (Hassan vd., 2013).

Kemik mineral yoğunluğunun araştırıldığı bir çalışmada, 138 Crohn, 29 ülseratif kolit hastasında serum D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmıştır (Abreu vd., 2004). Çalışmaya katılan Crohn hastalarının 88'inin, ülseratif kolit hastalarının ise 20'sinin kemik mineral yoğunluğu ölçümü değerlendirilmiştir. Sonuçta yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak Crohn hastalarında serum D vitamini seviyeleri normal veya yüksek bulunmuştur (Joseph vd., 2009; Jørgensen vd., 2010).

Özellikle steroid tedavisi alan inflamatuvar bağırsak hastalarında osteoporoz görülme riski fazla olduğu için kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilen araştırmaların yanı sıra (Vestergaard, 2004; Raftery vd., 2012), steroid tedavisinin Crohn hastalarında görülen osteoporoz ile ilişkisinin olmadığını savunan araştırmalar da bulunmaktadır (Joseph vd., 2009; Cravo vd., 2010).

Crohn Hastalığı ve D vitamini

Crohn hastalığı; gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde tutulum gösteren ve intestinal duvarın tüm tabakalarına etki eden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (Bulut 2003; Gentschew ve Ferguson, 2012). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarına genetik olarak yatkın olan bireylerde bir veya daha fazla çevresel faktörün neden olduğu anormal gastrointestinal cevabın sonucunda hastalık ortaya çıkmaktadır (Forbes ve Kalantzis, 2006). Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliği ile Crohn hastalığı arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir (Cantorna ve Mahon, 2004; Andressen vd. 1997).

Oral D vitamini desteğinin Crohn hastalığına olan etkisini incelemek amacı ile yapılan bir çalışmada remisyondaki 94 hasta rastgele iki gruba ayrılmış ve hastalara 12 ay boyunca 1200 IU/gün D vitamini veya plasebo verilmiştir. Çalışmanın sonunda vitamin desteği alan gruptaki hastalarda hastalığın nüksetme hızının daha yavaş olduğu, D vitamininin hastalığın nüksetme riskini azalttığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Jørgensen vd., 2010). Crohn hastalığı tanısı almış olan bireylere uygun dozda D vitamini takviyesinin verilmesinin hastalığın seyrine olumlu etkisinin olacağı bu nedenle tedavi protokolü içerisinde yer alması gerektiği vurgulanmaktadır (Suibhne vd., 2012).

Joseph ve arkadaşları (2009), Crohn hastalarının serum D vitamini seviyesi ile beraber hastalığın özelliklerini yorumlamak amacıyla katılımcıların beslenme alışkanlığını ve serum D vitamini

düzeşini değerlendirmişlerdir. Araştırmaya 34 Crohn hastası ile cinsiyet ve yaş olarak eşleştirilmiş 34 İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) olan hasta alınmıştır. Araştırmanın sonunda Crohn hastalığı olan bireşlerin serum D vitamini seviyelerinin İBS olan bireşlerden daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca serum D vitamini ile Crohn hastalığının şiddeti arasında da ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Benzer bir sonuçta 43 Crohn, 80 ülseratif kolit hastalığı olan emekli asker ile yapılan çalışmada da bulunmuştur. Katılımcıların serum D vitamini seviyeleri $<20\text{ng/mL}$ ise D vitamini eksikliği, $<30\text{ng/mL}$ ise D vitamini yetersizliği olarak değerlendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre iki grup karşılaştırıldığı zaman; Crohn hastası bireşlerde hem D vitamini eksikliğinin (sırasıyla; %51.2, %30.0, $p=0.02$) hem de yetersizliğinin (sırasıyla; %83.7, 57.5, $p=0.003$) anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur (Atia vd., 2011).

Ananthakrishnan ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada; Nurses' Health Study araştırmasına katılan kadınların D vitamini alım düzeyleri ile Crohn hastalığına yakalanma durumları arasındaki ilişki incelenmiştir. Takip süresince 122 kadın Crohn hastalığı tanısı almıştır. Çalışmanın sonunda diyetle veya besin desteğiyle D vitamini alımının Crohn hastalığı riskini düşürdüğü ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Yapılan 22 yıllık takip ile plazma D vitamini seviyesindeki artışın Crohn hastalığı riskini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir ($p<0.05$).

Crohn hastalarındaki metabolik kemik hastalığı için risk faktörlerinin belirlenmesi için Cravo ve arkadaşları (2010); 99 Crohn hastası ile 56 sağlıklı bireşin besin tüketim kayıtlarını ve kemik mineral yoğunluk ölçümlerini almışlardır. Çalışmanın sonunda Crohn hastalarında metabolik kemik hastalığının anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur. D vitamini alımları ise her iki grubunda benzer ortalamalara sahip olduğu görülmüştür.

Filippi ve arkadaşları (2006); remisyon dönemindeki hastaların besin tüketim kayıtlarını Crohn hastalarının beslenme durumlarını saptamak amacıyla almıştır. Buna göre katılımcıların vitamin D alımlarının kontrol grubundaki sağlıklı bireşlere göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Diğer çalışmalardan farklı olarak plazma mikrobeseş ögesi düzeylerine göre vitamin D yetersizliğinin olmadığı saptanmıştır (Joseph vd., 2009; Atia vd., 2011).

Ülseratif Kolit ve D vitamini

Ülseratif kolit; kalın bağırsak duvarının geniş bölümlerinde inflamasyon ve ülser ile kendini gösteren bir hastalıktır (Guyton and

Hall, 2001; Bulut, 2003). Crohn hastalığından farklı olarak sadece kolon ve rektumda tutulum yapan ülseratif kolit, intestinal duvarın mukozal tabakasına etki etmektedir (Gentschew ve Ferguson, 2012). Ülseratif kolitin patogenezinde; genetik, diyetsel, çevresel ve immünolojik etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Guyton and Hall, 2001; Bulut, 2003).

Nurses' Health Study çalışması süresince takip edilen kadınların 123'ünde ülseratif kolit geliştiği bulunmuştur. Bu kadınların günlük D vitamini tüketimleri ile ülseratif kolit arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($p<0.05$) ve plazma D vitamini seviyesindeki her 1 ng/mL artışın ülseratif kolit riskini %6 azalttığı bulunmuştur ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$) (Ananthakrishnan vd., 2012).

İnflamatuvar bağırsak hastalarının hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya 403 Crohn, 101 ülseratif kolit hastası katılmıştır. Çalışmanın sonunda, katılımcıların yarısında (%49.8) D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır ve bu oranın her iki grup arasında da benzer olduğu bulunmuştur ($p>0.05$). Bireylerdeki vitamin D yetersizliğinin, yaş ve bağırsak hastalığına geç tanı konması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından özellikle Crohn da D vitamini yetersizliği sık görülen bir bulgu olduğu ve artmış hastalık aktivitesi ile düşük yaşam kalitesinin ilişkili olduğu bulunmuştur (Ulitsky vd., 2011).

Hart ve arkadaşları (2008) EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) çalışması verilerinden yola çıkarak bireylerin besin tüketimleri ile ülseratif kolit gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Çalışmanın sonunda vitamin D ile ülseratif kolit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (OR: 0.94; CI %95: 0.75-1.20; $p>0.05$). Besin öğeleri arasında sadece proinflamatuvar etkileri olan çoklu doymamış yağ asitleri ile ülseratif kolit arasında bir ilişki olabileceği ifade edilmiştir.

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 40 ülseratif kolitli birey ile 29 sağlıklı bireyin D vitamini alımı ve kemik mineral yoğunluğu karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonunda ülseratif kolitli bireylerin kemik mineral yoğunluğu daha düşük, vitamin D seviyesi ise her iki grup da benzer bulunmuştur. Sonuç olarak, hastalarda görülen düşük kemik mineral yoğunluğunun hastalığın etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (Kaya vd., 2011).

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin Crohn hastalarında ülseratif kolitten daha fazla görüldüğü bulunmuştur (Lee vd., 2000; Pappa vd., 2006; Ulitsky vd., 2011). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında görülen D vitamini eksikliğinin nedenleri; güneş ışığına maruz kalma süresinin düşmesi, oral D vitamini alımının azalması, D vitamini emiliminin azalması, D vitamini metabolitlerinin enterohepatik dolaşımında zarar görmesi ve D vitaminin gastrointestinal sistemde kayba uğraması olarak açıklamaktadır (Ulitsky vd., 2011).

SONUÇ VE ÖNERİLER

İnflamatuar bağırsak hastalığı dünya genelinde artış gösteren kronik bir hastalıktır. Hastalığın D vitamini ile ilişkisini inceleyen çalışmalarda birbiri ile çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ayrıca hastalığın mı D vitamini eksikliğine neden olduğu yoksa D vitamini eksikliğinin mi hastalığın patogenezinde rol oynadığı yapılacak araştırmalarla aydınlatılması gereken bir başka sorudur. Bu konuda daha büyük örneklerle daha uzun dönemli çalışmaların yapılması öneriler arasındadır.

Sonuç olarak, D vitamininin kemik sağlığı ve mineral metabolizmasındaki rolünden başka iskelet dışı yararlı etkileri de bulunduğu için, yaşam kalitesi ve kronik hastalıklardan korunmada günlük önerilen miktarlarda alımına tüm yaş gruplarında dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abreu, M.T., Kantorovich, V., Vasiliauskas, E.A., Gruntmanis, U., Matuk, R., Daigle, K., Chen, S., Zehnder, D., Lin, Y.C., Yang, H., Hewison, M. and Adams, J.S. (2004). Measurement of vitamin D levels in inflammatory bowel disease patients reveals a subset of Crohn's disease patients with elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and low bone mineral density. *Gut*, 53(8),1129-36.
- Ananthakrishnan, A.N., Khalili, H., Higuchi, L.M., Bao, Y., Korzenik, J.R., Giovannucci, E.L., Richter, J.M., Fuchs, C.S. and Chan, A.T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 142, 482-489.
- Andreassen, H., Rungby, J., Dahlerup, J.F. and Mosekilde, L. (1997). Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32:1247-1255.
- Andersen, V., Olsen, A., Carbonnel, F., Tjønneland, A. and Vogel, U. (2012). Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Digestive and Liver Disease*. 44(3), 185-94.
- Anonim (2011). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine (IOM). The National Academies Press. Washington, DC.
- Atia, A., Murthy ,R., Bailey, B.A., Manning, T., Garrett, L.L., Youssef, D. and Peiris, A.N. (2011). Vitamin D status in veterans with inflammatory bowel disease: relationship to health care costs and services. *Military Medicine*, 176(6), 711-714.
- Bulut, T. (2003). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında medikal ve cerrahi tedavi prensipleri. *Ankem Dergisi*, 17(4), 365-370.
- Cantorna, M.T. and Mahon, B.D. (2004). Mounting Evidence for Vitamin D as an Environmental Factor Affecting Autoimmune Disease Prevalence. *Experimental Biology and Medicine* 2004, 229:1136-1142.
- Compston, J.E., Judd, D., Crawley, E.O., Evans, W.D., Evans, C., Church, H.A., Reid, E.M. and Rhodes, J. (1987). Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 28, 410-415.
- Coşkun, T. (2006). Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 128-148.
- Cravo, M., Guerreiro, C.S., dos Santos, P.M., Brito, M., Ferreira, P., Fidalgo, C., Tavares, L., Pereira, A.D. (2010). Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflammatory Bowel Disease*, 16(12):2117-24.

- Filippi, J., Al-Jaouni, R., Wiroth, J.B., Hébuterne, X. and Stéphane, M. (2006). Nutritional deficiencies in patients with Crohn's disease in remission. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(3), 185–191.
- Forbes, A. and Kalantzis, T. (2006). Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *International journal of colorectal disease*, 21(5), 399-401.
- Fu, Y.T.N., Chatur, N., Cheong-Lee, C. and Salh, B. (2012). Hypovitaminosis D in Adults with Inflammatory Bowel Disease: Potential Role of Ethnicity. *Digestive Diseases and Science*, 57(8), 2144-2148.
- Gentschew, L. and Ferguson, L.R. (2012). Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56, 524-535.
- Goodhand, J.R., Kamperidis, N., Joshi, N.M., Wahed, M., Koodun, Y., Cantor, E.J., Croft, N.M., Langmead, F.L., Lindsay, J.O. and Rampton, D.S. (2012). The phenotype and course of inflammatory bowel disease in UK patients of Bangladeshi descent. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35(8), 929-940.
- Goh, K.L. and Xiao, S.D. (2009). Inflammatory bowel disease: A survey of epidemiology in Asia. *Journal of Digestive Diseases*, 10, 1-6.
- Guyton, A. and Hall, J.E. (2001). *Tıbbi Fizyoloji, (Çev: Hayrünnisa Çavuşoğlu)*, 1. Baskı, Tavaslı Matbaacılık, Ankara.
- Hart, A.R., Luben, R., Olsen, A., Tjønneland, A., Linseisen, J., Nagel, G., Berglund, G., Lindgren, S., Grip, O., Key, T., Appleby, P., Bergmann, M.M., Boeing, H., Hallmans, G., Danielsson, Å., Palmqvist, R., Sjödin, H., Hägglund, G., Overvad, K., Palli, D., Masala, G., Riboli, E., Kennedy, H., Welch, A., Khaw, K.T., Day, N. and Bingham, S. (2008). Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. *Digestion*, 77(1), 57-64.
- Hassan, V., Hassan, S., Seyed-Javad, P., Ahmad, K., Asieh, H., Maryam, S. Farid, F. and Siavash, A. (2013). Association between Serum 25 (OH) Vitamin D Concentrations and Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) Activity. *Medical Journal of Malaysia*, 68(1), 34-8.
- Jørgensen, S.P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G.E., Hvas, C.L., Bartels, L.E., Kelsen, J., Christensen, L.A. and

- Dahlerup, J.F. (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 32, 377–383.
- Joseph, A.J., George, B., Pulimood, A.B., Seshadri, M.S. and Chacko. (2009). A. 25 (OH) vitamin D level in Crohn's disease: association with sun exposure & disease activity. *Indian Journal of Medical Research*, 130(2), 133-137.
- Jussilaa, A., Virtac, L.J., Salomaad, V., Mäkie, J., Julae, A., Färkkil, M.A. (2012). High and increasing prevalence of inflammatory bowel disease in Finland with a clear North–South difference. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) xx, xxx–xxx.
- Kalkanoğlu, S. (2010). D vitamini Metabolizması, Kalsiyum ve D vitamini Metabolizması, Danone Enstitüsü, (Edit: A. Hasanoğlu), Pelin Ofset, Ankara.
- Kaya, G., Koçak, E., Akbal, E., Taş, A. and Köklü, S. (2011). Comparison of the possible risk factors of bone mineral density in subjects with ulcerative colitis and healthy subjects. *Southern Medical Journal*, 104(11), 747-751.
- Lagishetty, V., Misharin, A.V., Liu, N.Q., Lisse, T.S., Chun, R.F., Ouyang, Y., McLachlan, S.M., Adams, J.S. and Hewison, M. (2010) Vitamin D deficiency in mice impairs colonic antibacterial activity and predisposes to colitis. *Endocrinology*, 151(6), 2423-2432.
- Lee, S.H., Kim, H.J., Yang, S.K., Kim, W.H., Joo, Y.S., Dong, S.H., Kim, B.H., Lee, J., Chang, Y.W. and Chang, R. (2000). Decreased trabecular bone mineral density in newly diagnosed inflammatory bowel disease patients in Korea. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 512-518.
- Lim, W.C., Hanauer, S.B. and Li, Y.C. (2005). Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2, 308–315.
- Nerich, V., Jantchou P., Boutron-Ruault, M.C., Monnet, E., Weill, A., Vanbockstael V., Auleley, G.R., Balaire, C., Dubost, P., Rican, S., Allemand, H. and Carbonnel, F. (2011). Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33: 940–945.
- Nicholson, I., Dalzell, A.M. and El-Matary, W. (2012). Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. *Journal of Crohns Colitis*, 6(4), 405-411.

- Öngen, B., Kabaroğlu, C. ve Parıldar, Z. (2008). D vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 6(1), 23-31.
- Özkan, B.T. (2003). İnflamatuar Barsak Hastalıkları. *Güncel Pediatri*, 1, 79-91.
- Özkan, B. ve Döneray, H. (2011). D Vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54:99-119.
- Pappa, H.M., Grand, R.J. and Gordon, C.M. (2006). Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12, 1162-1174.
- Rafferty, T., O'Morain, C. and O'Sullivan, M. (2012). Vitamin D: New Roles and Therapeutic Potential in Inflammatory Bowel Disease. *Current Drug Metabolism*, 13(9), 1294-302.
- Raman, M., Milestone, A.N., Walters, J.R., Hart, A.L. and Ghosh, S. (2011). Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(1):49-62.
- Sözen, T., Gogas Yavuz, D., Atmaca, A., Hekimsoy, Z., Altun, B., Cantürk, Z., Tanakol, R., Kaya, A., Akalın, A., Özmen, B., Gürlek, A., Karakaç, A., Bayraktar, F., Şahin, İ., Ertürk, E., Saraç, F., Çulha, C., Adaş, M., Kurtulmuş, N., Yazıcı, D. (2012). *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, 1. Baskı, Galenos Yayınevi, İstanbul.
- Suibhne, T.N., Cox, G., Healy, M., O'Morain, C. and O'Sullivan, M. (2012). Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *Journal of Crohns Colitis*, 6(2), 182-188.
- Ulitsky, A., Ananthkrishnan, A.N., Naik, A., Skaros, S., Zadvornova, Y., Binion, D.G. and Issa, M. (2011). Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *Journal of Parenter Enteral Nutrition*, 35(3), 308-16.
- Vestergaard, P. (2004). Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Medicolegale*, 95(6), 469-480.

