



## Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D Vitamin D in the Light of Current Knowledge

Ayşe Telliöğlü<sup>1</sup>, Sibel Başaran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Osmaniye Devlet Hastanesi, Osmaniye, Turkey

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Vitamin D is an essential factor not only for homeostasis of calcium and phosphorus, but also regulates hundreds of genes involved in cell differentiation and cell proliferation through nuclear vitamin D receptor of its active form, 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>. Besides its beneficial effects on bone health, vitamin D contributes to the prevention of various malignancies, autoimmune and allergic diseases, cardiovascular and infectious diseases as a result of their anti-inflammatory and immune modulatory properties and effects on cytokine levels. Low vitamin D levels are associated with so many diseases such as malignancies, autoimmune disease, diabetes, hypertension and infectious disease. Current knowledge about vitamin D and the effects of vitamin D on musculoskeletal system and the other systems are discussed in this review.

**Key words:** 1,25(OH)<sub>2</sub>D, Vitamin D, Vitamin D receptor

### ÖZET

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor homeostazının yanı sıra, aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub>'ün nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, antiinflamatuvar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle birçok kanser tipinin, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde rolü vardır. Düşük vitamin D seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar, diyabet, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirmektedir. Bu derlemede vitamin D ile ilgili güncel bilgiler, vitamin D'nin kas-iskelet sistemi ve diğer sistemler üzerine etkileri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** 1,25(OH)<sub>2</sub>D, Vitamin D, Vitamin D reseptörü



## Giriş

Vitaminler dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen, vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir<sup>1,2</sup>.

Vitamin D; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon ile sinerjik etki gösterir ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunur<sup>3</sup>. Kalsiyum ve fosfor hemostazı dışında, aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] nükleer vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. Böylece hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozu, immün ve hormonal regulasyon ve vücudumuzla ilgili başka diğer süreçlerde de görev almaktadır<sup>4</sup>. Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>5-8</sup>.

Bu yazıda vitamin D'nin genel özellikleri kısaca aktarıldıktan sonra etki mekanizmasına değinilecek ve vücut üzerindeki etkileri sistemlere göre ele alınacaktır.

## Vitamin D'nin Özellikleri

Vitamin D başlıca iki formdan meydana gelir; bitkilerde bulunan ergosterolden oluşan ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) ve ciltte ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyet sonucu 7-dehidro kolesterol'den (7DHC) oluşan kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>)<sup>2,7,9,10</sup>. Gerçekte bir prohormon olan vitamin D'yi insanlar yiyeceklerden, diyet desteklerinden ve deride güneş ışığına maruziyetle endojen sentezle sağlarlar<sup>11</sup>. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan vitamin D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine (DBP/transkalsiferin), az bir kısmı da albumine bağlanır. Karaciğer ve böbrekte ardışık olarak hidroksilasyona uğrayarak aktif formları olan 25(OH)D ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüşür<sup>2,12,13</sup>.

Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Yiyecekler ve diyet desteklerinde vitamin D kolekalsiferol veya ergokalsiferol şeklinde bulunabilir. Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt,

brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi vitamin D yönünden zengindir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez<sup>2,11</sup>. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur<sup>2,14</sup>.

Sentezlenen kolekalsiferol miktarı bulunulan enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere (UV ışınlarının miktarı ile doğru orantılıdır), güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıya (güneş zirve açısı, Zenith açısı), hava kirliliği düzeyine, cilde sürülen koruyucu kremlere, giyinme tipine, ciltteki pigmentasyon miktarına (pigmentasyon miktarı ile ters orantılıdır) ve başka diğer faktörlere bağlıdır<sup>12,15</sup>.

Vitamin D<sub>3</sub>'ün deriden sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı "Zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma (ışınların daha oblik gelmesi) kış aylarında (Kasım-Mart) özellikle 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda derideki Vitamin D sentezinin hemen hemen durma noktasına gelmesini açıklamaktadır<sup>14</sup>.

Diğer yandan güneşlenme ile deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden Vitamin D sentezi için sınır değer olarak her bir cm<sup>2</sup> başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40° kuzey enlemdaki ülkelerde kış aylarında ulaşılamamaktadır. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doz'a (MED) maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Başka bir çalışmaya göre ise vücut yüzeyinin %6'sının haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez MED'de güneşe maruz bırakılması 1000 IU vitamin D sentezi sağlayabilmektedir<sup>14</sup>.

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)<sub>2</sub>D'dir (kalsitriol)<sup>8</sup>. Serum konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50-125 pmol/L) ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir<sup>16,17</sup>. 25(OH)D konsantrasyonu 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken 1,25(OH)<sub>2</sub>D etki yönünden 25(OH)D'den 100 kat daha güçlüdür<sup>7,15,18,19</sup>. Dolaşımdaki vitamin D'nin büyük kısmı 25(OH)D şeklindedir. 25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametre olup kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir<sup>14</sup>. 25(OH)D'nin normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür<sup>3,20</sup>.

Plazma 25(OH)D seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu, atmosferin özellikleri ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet

alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır<sup>21</sup>.

Güneşe maruziyet ile cilt maligniteleri arasındaki kuvvetli ilişki nedeniyle insanlar vitamin D'nin en doğal kaynağından yoksun kalmaktadır. Koruma faktörü 8 olan bir güneş kremi ile cildin previtamin D<sub>3</sub> üretimi %95'in üzerinde azalır, 15 koruma faktörlü bir güneş kremi uygulanması cildin UVB ışınlarının %99'unu absorbe eder ve vitamin D<sub>3</sub> üretimini %99 azaltır<sup>6,7,22</sup>.

Yaşlanma ile vitamin D prekürsörü olan 7DHC'nin azalması nedeniyle cildin vitamin D<sub>3</sub> üretim kapasitesi azalır. Çağımızın önemli bir sorunu olan obesite de Vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. Vitamin D yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağına birleşiktir. Normal kilolu bireylerde vitamin D'nin vücut yağında depolanma yeteneği ciltte vitamin D üretimi için güneş ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücuda vitamin D sağlar. Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan obez çocuklarda ve erişkinlerde vitamin D'nin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır<sup>6,23</sup>.

### Etki Mekanizması

Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D etkilerini bir intrasellüler hormon reseptör olan VDR'ye bağlanarak gösterir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin moleküler etki mekanizması genomik ve non-genomik etkilerini içerir. Genomik etkileri 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin yüksek afiniteli nükleer VDR'ye bağlanması ile başlayan klasik mRNA transkripsiyonu ve eşlik eden de novo protein sentezi ile olur. Vitamin D'nin nongenomik fonksiyonları ise 1,25(OH)<sub>2</sub>D'nin plazma membran-ilişkili reseptöre bağlanması ile oluşan hızlı, nontranskripsiyonel cevaplardır. Bu cevaplar ikincil mesajcı oluşumuna (cAMP, diacylglycerol, inositol triphosphate, arachidonic acid) veya intrasellüler proteinlerin fosforilasyonuna neden olan bir kaskadı başlatır. Bu reseptörler kemik, böbrek, paratiroid bezi ve barsaklar gibi vitamin D'nin vital kalsemik etkilerini içeren klasik hedef dokularda bulunur<sup>3,24</sup>.

1,25(OH)<sub>2</sub>D reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır<sup>3,7</sup>. Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır,

monositlerin interlökin (IL) 1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme kansinömları, melanömlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25(OH)<sub>2</sub>D reseptörlerine sahiptir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormonal proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır<sup>3</sup>.

## Vitamin D'nin Etkileri

### I. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Vitamin D eksikliği kemikte demineralizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformateler olur<sup>5</sup>. Erişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve arttırır, kırık riskini arttırır<sup>6,7,25</sup>. İskelet kasında vitamin D reseptörleri vardır<sup>5</sup>. Kasta vitamin D kas fonksiyonu boyunca kalsiyum transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar. Yaşlılarda düşük serum vitamin D seviyeleri, farklı çalışmalardaki bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir<sup>26</sup>.

Düşmeler 65 yaş ve üzeri kişilerde önde gelen ölüm nedenlerindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl bu yaş grubunda % 33'den daha fazla kişi düşmektedir. Vitamin D tedavisi proksimal kas gücünü arttırır, böylece düşme riski azalır<sup>2</sup>. Günlük 700 IU'dan az vitamin D dozu veya 24 ng/ml (60 nmol/L)'nin altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonunun 65 yaş ve üzeri kişilerde düşmeleri azaltmadığı gözlenmiştir. Günlük 700-1000 IU vitamin D dozuyla veya serum 25(OH)D konsantrasyonunun 24-38 ng/ml (60-95 nmol/L) arasında olması sağlandığında düşme riski % 19 azaltılabilmektedir<sup>27</sup>. 65 yaş ve üzeri bireylerde kalça fraktürlerinin % 90'ından fazlası düşme nedeniyledir ve kalça fraktürü olan kişilerde bir yıllık mortalite oranı % 20'dir. Günlük vitamin D alımı kalça ve nonvertebral fraktürlerin oranının azaltılmasında önemlidir. Klinik araştırmalar bu yaş grubunda optimal günlük dozun yaklaşık 700-800 IU olduğunu ileri sürmektedir<sup>5</sup>.

Vitamin D eksikliđinin tanısı klinisyenler tarafından nadiren konmasına rađmen rehabilitasyon kliniklerine bařvuran populasyonun çođunluđu vitamin D eksikliđi ađısından risk grubundadır. Nonspesifik kas-iskelet ađrısı olan hastaların % 93'ünde vitamin D eksikliđi bulunmuřtur. Burada dikkat edilmesi gereken husus kas-iskelet ađrısı olan bu hastalardan 30 yař altında olanların % 100'ünde vitamin D eksikliđi görölmesidir ve bunun % 55'i ciddi eksiklidir. Yapılan çalıřmalarda vitamin D eksikliđinde % 94 hastada kas gűcsűzlűđű ve kemik ađrısı görölmuřtur. Vitamin D eksikliđinin kas zayıflıđındaki mekanizması kalsidiolűn kasta VDR'lere bađlanması ile iliřkilidir. Vitamin D eksikliđinde VDR'ler ve kalsidiolűn bađlanma bölgeleri azalır. Bu nedenle kas gűcűnűn sađlanması kalsidiol kalsitriolden daha önemli olmaktadır<sup>28</sup>. Yetersiz vitamin D sebebiyle artmıř fraktűr riski sadece kemik mineral dansitesinin azalmasından kaynaklanmaz. Aynı zamanda kas gűcsűzlűđűnden, kas-iskelet ađrısından ve dűřme riskinin artmasına bađlı dűřmeyle ilgili kırıkların artmasından kaynaklanmaktadır<sup>29</sup>. Geniřletilmiř 45 hastalık bir vaka çalıřmasında eforla uyluk ađrısı olan hastaların kas biyopsilerinde tip 2 liflerde atrofi gösterilmiřtir<sup>28</sup>. Vitamin D eksikliđinde primer olarak hızlı, gűclű ve dűřmeden kađınmamızı sađlayan tip 2 fibriller etkilenir<sup>29</sup>. Vitamin D ile tedavi edildikten sonra tip 2 fibrillerin sayısında ve boyutunda artıř görölür<sup>28</sup>. Vitamin D eksikliđi nedeniyle oluřan kas zayıflıđı belirgin olarak proksimal kas gruplarında görölür. Bacaklarda ađrılık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma gibi bulgularla kendini gösterir. Eksiklik destek tedavisi ile geriye dűnűřűmlűdűr<sup>29</sup>.

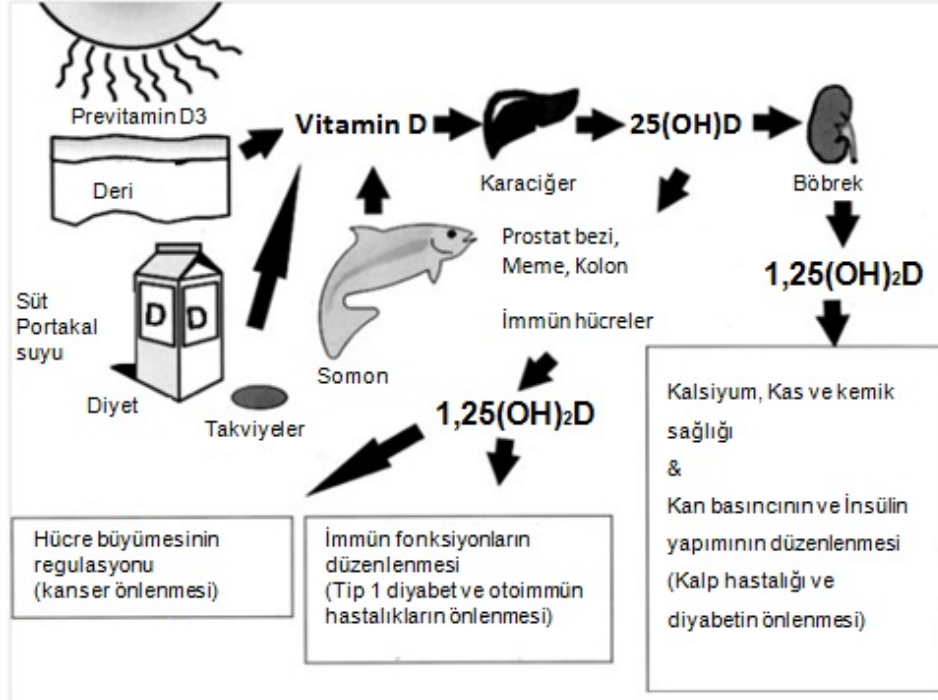
Vitamin D eksikliđi özellikle postural denge ve yűrűyűř için gerekli olan alt ekstremitenin yűk tařıyan antigravite kaslarını etkilemektedir. Yařlılarda serum 25(OH)D konsantrasyonu ile dűřmeler arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Vitamin D eksikliđi olan yařlı populasyonda vitamin D suplemantasyonunun kas gűcűnű, yűrűme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdıđı, dűřmeleri ve nonvertebral kırıkları azalttıđı gösterilmiřtir<sup>29</sup>.

## II. Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

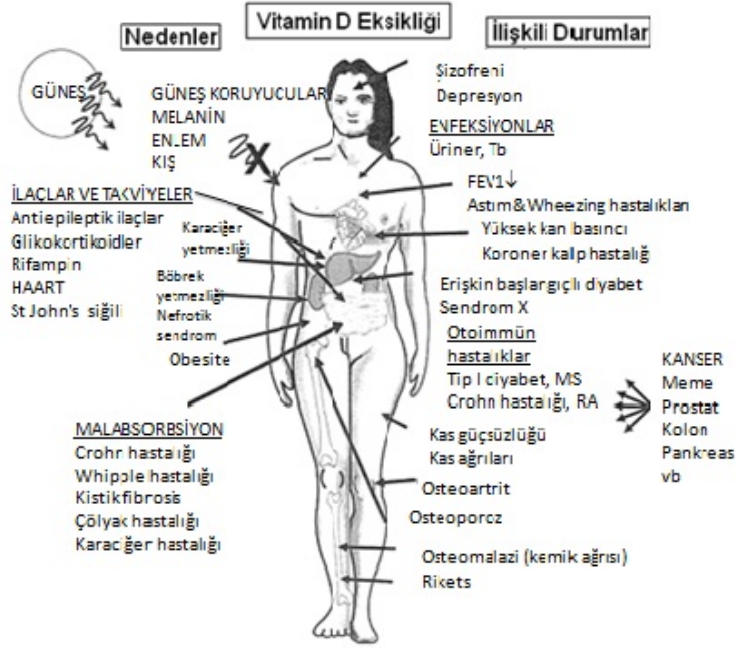
Son epidemiyolojik çalıřmalar muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuvar, imműnmodűlatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle dűřűk vitamin D seviyelerini kanserler, otoimműn hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyűz hastalıklar gibi birçok hastalıđın artmıř riskiyle iliřkilendirmektedir (řekil 1, řekil 2)<sup>5-7,9,21,22,30</sup>. Bűtűn çalıřmaların bir meta-analizinde ortalama 528 IU/gűn dozunda vitamin D alımıyla 5,7 yılın űzerinde bűtűn mortalite nedenleri riskinde %7 azalma olduđu gösterilmiřtir<sup>23</sup>.

### Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR'ler vasküler düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde de bulunduğundan kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir<sup>9</sup>. Araştırmalar suboptimal vitamin D seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmektedir<sup>5</sup>.



şekil 1: Vitamin D'nin Fizyolojik Etkileri<sup>7</sup>



Şekil 2: Vitamin D eksikliği nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar<sup>6</sup>

## Diyabet

VDR'ler aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır<sup>31,32</sup>. VDR'lerin güçlü immünmodülatör etkileri vardır. Hayvan modelleri ve insanlardaki son çalışmalar vitamin D'nin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde, tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Tip 1 DM gelişen bazı topluluklarda VDR gen polimorfizmi ile ilişki vardır. Epidemiyolojik veriler uzun zamandır yaşamın erken döneminde vitamin D'ye maruziyetle tip 1 DM gelişimi arasında bir bağlantı bildirmektedir. İnfantlarda artmış vitamin D alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Son dönemlerde vitamin D, tip 2 DM gelişimine katkısı olduğu bilinen pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyon defektleri, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon gibi durumlarla



ilişkilendirilmektedir. İlişki bildiren çalışmaların çoğu gözlemseldir. Bir metaanaliz düşük vitamin D seviyeleri, kalsiyum veya süt alımı ile tip 2 DM veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki göstermiştir<sup>9</sup>.

### **Kanser**

1980'lerin sonu ve 1990'ların başında ABD ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir<sup>7</sup>. Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur. Kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte hücrenel siklusun düzenlenmesi, diferansiyasyonun stimülasyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması, anjiogenezisin inhibisyonu, malign hücrelerin artmış apoptozisi şeklindeyir<sup>21</sup>. Hayvan modelleri ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar vitamin D'nin kanserin önlenmesi ve sağkalımda faydalı olduğunu desteklemektedir<sup>9</sup>. Günlük 1100 IU vitamin D<sub>3</sub> ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin % 60 olarak azaltılabileceği bildirilmektedir<sup>6</sup>.

### **Enfeksiyöz Hastalıklar**

Afrikalı zencilerde tüberküloz gelişim riski yüksektir ve vakalar daha ciddidir. Yüz yıldan fazla zamandır tüberküloz tedavisinde güneşin yararlı olduğu bilinmektedir. Muhtemel mekanizmanın makrofajların tüberküloz ile enfekte olması sonucunda hücrelerin uyarılarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimini artırması ve VDR ekspresyonunun artması olduğu bildirilmektedir. Bunların sonucunda tüberküloz ve diğer enfektif ajanlar için öldürücü olduğu bilinen bakteriosidal bir protein olan katalisidinin gen ekspresyonu artmaktadır<sup>6</sup>.

### **Multipl Skleroz (MS)**

MS nörodejeneratif, T lenfosit aracılı, etiyolojisi belirsiz otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlıkla ilişkili olabilmesine rağmen epidemiyolojik çalışmalar kuzey ve güney hemisferlerde enlemlerin yükselmesiyle MS gelişiminin daha güçlü bağıntılı olması nedeniyle çevresel etkiyi ileri sürmektedir. Makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immunmodülatör hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu vitamin D'nin etkilediği birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bu immunmodülatör etkiler romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), tip 1 DM, inflamatuvar barsak hastalıkları ve MS gibi çeşitli otoimmün hastalıkları akla getirmiştir. Erken ocukluk çağında güneşe maruziyet MS gelişimi riskinde

azalmayla ilişkilidir. Birkaç çalışma MS'li hastalarda düşük vitamin D seviyelerinin daha ciddi dizabilite ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Relapslı-remisyonlu MS'li hastalarda relapslar sırasında düşük vitamin D seviyeleri bildirilmiştir<sup>9</sup>.

### Depresyon ve Kognitif Durum

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir<sup>5</sup>. Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR'lerinin varlığı ve vitamin D'nin antioksidatif etkisidir. Alzheimer hastası 225 kişideki bir çalışmada vitamin D seviyeleri ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur<sup>9</sup>.

### Kronik Ağrı

Vitamin D'nin kemik hemostazında önemli rol oynaması nedeniyle vitamin D eksikliği ile kronik bel ağrısını da içeren kronik ağrı sendromları arasında ilişki olup olmadığı sorgulanmaktadır. Birkaç vaka serisi ve gözlemsel çalışmada kronik ağrılı hastalarda bozulmuş nöromusküler fonksiyon ve nosisepsiyonun kaynağının vitamin D yetersizliği olabileceği ileri sürülmektedir<sup>9</sup>. Kronik ağrılı hastalarda kontrol grubuna göre düşük 25(OH) vitamin D seviyesi olduğu gösterilememiştir ve vitamin D tedavisi ile ağrıda düzelme görülmemiştir. Neden-sonuç ilişkisini doğrulamak amacıyla ağrı ile 25(OH) vitamin D seviyeleri arasındaki ters ilişkiyi ve vitamin D takviyesi ile olumlu sonuçların elde edildiğini göstermek için girişimsel çalışmalar gereklidir<sup>33</sup>.

### Sonuç

Sonuç olarak; bir prohormon olan vitamin D iki basamaklı hidrosilasyonla aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşmekte, bilinen kalsemik etkileri dışında nükleer reseptörü olan VDR aracılığıyla hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Kas-iskelet sistemi üzerine olan etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle birçok kanser tipinin, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde rolü vardır. Birçok sistem üzerindeki etkileri her geçen gün aydınlanmaya devam etmektedir.

## Kaynaklar

1. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1689-96.
2. Ataş A, akmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Rikets hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2008; 4:1-7.
3. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL (eds). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (eviri).* 15. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:2192-205.
4. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243:7-13.
5. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009; 80:841-6.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:1080-6.
7. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:362-71.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80:1678-88.
9. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22:698-706.
10. P´erez-L´opez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas.* 2007; 58:117-37.
11. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:483-90.
12. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY (eds). *İnsan Biyokimyası.* Ankara: Palme Yayıncılık. 2002; 467-72.
13. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (eviri).* 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2009; 281-345.
14. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri.* 2007; 5:34-41.
15. McCormick DB, Klee GG. Vitaminler. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler (eviri).* 5. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık. 2005:543-67.
16. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:582-6.
17. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:491-9.

18. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. In: Smith C, Marks AD, Lieberman M (eds). Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım (Çeviri). 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:619-23.
19. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75:611-5.
20. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (eds). İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2003:2457-9.
21. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 62:265-81.
22. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ.* 2010; 340:142-7.
23. Holick MF. MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1092-3.
24. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: subclinical and clinical consequences on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14:286-93.
25. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:537-40.
26. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:440-6.
27. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; 339: b3692:1-11.
28. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D Deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85: 916-23.
29. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res.* 2007; 16:1491-9.
30. Parisi AV, Wilson CA. Pre-vitamin D3 effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005; 21:303-10.
31. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90:449-52.
32. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002; 8:174-9.
33. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain.* 2009;141:10-3.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Sibel Başaran

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Balcalı/Adana, Turkey

e-mail: sibasaran@gmail.com