



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADOLESAN VE GENÇLİK DÖNEMİNDEKİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNDE
SERUM 25(OH)D VİTAMİNİ DÜZEYİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Aslı Derya KARDELEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma OĞUZ

**İSTANBUL
2015**

Bu tez İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. (Proje No:35322)

*" ADOLESAN VE GENÇLİK DÖNEMİNDEKİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİLERİNDE SERUM 25 (OH) D VİTAMİNİ DÜZEYİ" isimli tez çalışmamı (Proje
No: 35322) destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.*

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mübeccel Demirkol olmak üzere, tüm değerli öğretim üyelerine,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, umut verip güven aşılayan, hastanemizdeki disiplinli kişiliği yanında, gündelik yaşamındaki güzel sürprizleriyle bizi şaşırtan, saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Fatma Oğuz'a,

Laboratuvar çalışmalarında desteklerini esirgemeyen, hep yanımda olan, gülüyüzünü eksik etmeyen Prof. Dr. Beyhan Ömer'e,

Tezimin her aşamasında sorduğum sorulara sıklımadan cevap veren Doç. Dr. İsmail Yıldız'a,

Veri toplama aşamasında bana yardımcı olan asistan arkadaşlarım Dr. Hikmet Kızıtanır, Dr. Behiye Benay Gül Kavuncuoğlu, Dr. Aysun Buzcu, Dr. İlkay Özmeral Odabaşı, Dr. Cansu Yılmaz, Dr. Özge Umur, Dr. Seha Kamil Saygılı, Dr. Cansu Durak ve arkadaşlarım Büşra Karabulut, Gönül Demir ve Fatih Çelik'e,

Tüm eğitim ve Tıpta uzmanlık öğrenciliğim süresince, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili anneme, abime,

*Doktor olmamın sebebi olan, çok özlediğim canım babam Dr. Mahmut Kardelen'e
Sonsuz teşekkürler...*

Dr. Aslı Derya KARDELEN
İstanbul 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. D VİTAMİNİ	9
2.1.1. D Vitamini Tarihçesi	9
2.1.2. D Vitamini Kaynağı	10
2.1.3. Vitamin D Metabolizması	12
2.1.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)	16
2.1.5. VDR gen polimorfizmi.....	17
2.1.6. D Vitamini etkileri	18
2.1.6.1. Ca, P ve kemik metabolizmasına etkileri.....	18
2.1.6.1.1. Raşitizm	20
2.1.6.2. D Vitamini Düzeyi ile İlişkili Parametreler	25
2.1.6.2.1. Parathormon	25
2.1.6.2.2. Kalsiyum	26
2.1.6.2.3. Fosfor	30
2.1.6.2.4. Alkalen Fosfataz.....	31
2.1.6.3. D Vitaminin İskelet Sistemi Dışı Etkileri	32
2.1.6.3.1. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar	33
2.1.6.3.2. D Vitamini, Diyabet ve Obezite	34
2.1.6.3.3. D Vitamini ve İmmün sistem	35

2.1.6.3.4. Hücre proliferasyonu ve Kanser üzerindeki etkileri.....	36
2.1.6.3.5. D Vitamini ve Beyin Dokusu.....	37
2.1.6.3.6. D Vitamininin Diğer Etkileri	39
2.1.7. D Vitamini Düzeyleri	40
2.1.8. Vitamin D Tedavisi	43
2.2. ADOLESAN ve D VİTAMİNİ.....	47
2.2.1. Adolesan Dönemi.....	47
2.2.2. Adolesan Döneminde D Vitamini Eksikliği ve Önemi.....	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	53
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	53
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	53
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	53
3.2. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ.....	54
3.2.1. D vitamini düzeyini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi	54
3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması.....	54
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	57
3.4. ETİK KURUL ONAYI ve PROJE DESTEĞİ.....	57
4. BULGULAR.....	58
4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR	58
4.1.1. Kız Öğrencilerin Giyim Tarzının Demografik Özelliklerle İncelenmesi.....	62
4.2. 25(OH)D VİTAMİNİ, Ca, P, ALP, PTH DÜZEYLERİ	63
4.2.1. Laboratuvar Bulguları ile D Vitamini İlişkisinin İncelenmesi	65
4.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	66
4.3.1. Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi.....	72
4.3.1.1. Kız Öğrencilerde Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi	74
4.3.1.2. Erkek Öğrencilerde Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi	75
4.3.2. D Vitamini eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik durumunun demografik özellikler ve biyokimyasal değerler ile karşılaştırılması	76
4.3.2.1. Demografik Özelliklerle Karşılaştırılması.....	76
4.3.2.2. D Vitamini düzeyi ile Ca, P, ALP, PTH karşılaştırılması	80

4.4. SINIFLAR ARASINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞİŞKENLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ	81
4.4.1. Demografik Özelliklerle Karşılaştırılması.....	81
4.4.2. D Vitamini Ortalama Değerlerinin Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması	84
5. TARTIŞMA.....	86
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	101
7. KAYNAKLAR	103
8. EKLER	116
Gönüllü Olur Formu	116
Olgu Takip Formu	119
9. ÖZGEÇMİŞ	121

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1: D vitamini içeren gıdalar.....	12
Tablo 2.2: Vitamin D prekürsörlerinin ve metabolitlerinin terminolojisi	13
Tablo 2.3: Vitamin D düzeyi ve ilişkili parametreler	22
Tablo 2.4: Gıdaların kalsiyum içerikleri.....	28
Tablo 2.5: Yaş gruplarına göre alınması gereken kalsiyum referans (miktar/gün) değerleri	29
Tablo 2.6: Yaş göre serum fosfor değerleri	30
Tablo 2.7: Yaş gruplarına göre D vitamini için referans değerler (miktar/gün).....	45
Tablo 4.1: Demografik özelliklerin dağılımı-1.....	59
Tablo 4.2: Demografik özelliklerin dağılımı-2.....	61
Tablo 4.3: Giyim tarzına göre değerlendirmeler	62
Tablo 4.4: D vitamini düzeylerinin dağılımı (n=580)	63
Tablo 4.5: Cinsiyete göre D vitamini, Ca, P, ALP düzeylerinin değerlendirilmesi	64
Tablo 4.6: D vitamini ile VKİ değerlendirmesi.....	68
Tablo 4.7: Demografik özelliklere göre D vitamininin değerlendirilmesi	71
Tablo 4.8: D vitamini düzeyiyle etkileşim içinde olan parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	73
Tablo 4.9: Kız öğrencilerde D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi.....	74
Tablo 4.10: Erkek öğrencilerde D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi	75
Tablo 4.11: D vitamini düzeyine göre demografik değişkenlerinin değerlendirilmesi-1.....	77
Tablo 4.12: D vitamini düzeyine göre demografik değişkenlerinin değerlendirilmesi- 2	79
Tablo 4.13: D vitamini düzeyine göre biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	80
Tablo 4.14: Sınıflar arasında demografik değişkenlerin değerlendirilmesi-1	81
Tablo 4.15: Sınıflar arasında demografik değişkenlerin değerlendirilmesi-2	83
Tablo 4.16: Sınıflar arasında D vitamini eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik durumu	85
Tablo 4.17: Sınıflar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	85

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1: Vitamin D metabolizması.....	14
Şekil 2.2: VDR'nin fonksiyonel bölümleri	17
Şekil 2.3: Raşitizmde femur ve tibiada eğrilik	23
Şekil 2.4: Femur ve tibia epifizinde kabalaşma, fırçalaşma ve kadehleşme	23
Şekil 3.1: HPLC cihazında D vitamini analizi	56
Şekil 4.1: Cinsiyete göre total D vitamini ortalama değerleri.....	64
Şekil 4.2: Total D vitamini ile kalsiyum, PTH ve ALP ilişkileri	65
Şekil 4.3: Total D vitamini ile boy ilişkisi	66
Şekil 4.4: Kilo ile total D vitamini ilişkisi	67
Şekil 4.5: VKİ düzeylerine göre total D vitamini dağılımı.....	67
Şekil 4.6: Spor yapma durumuna göre total D vitamini dağılımı.....	69
Şekil 4.7: Sınıflara göre total D vitamini dağılımı	84

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF-2	: Aktivasyon domeni
ALP	: Alkalen fosfataz
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
CaAR	: Kalsiyum algılayan reseptör
Camp	: Siklik adenozin monofosfat
CCAT	: Sitozin-sitozin-adenozin-timidin
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
C/EBPβ	: CCAT arttırıcı bağlayıcı proteini
CYP 2R1	: Sitokrom P-450 bağımlı 25 hidroksilazlar
Dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ET-1	: Endotelin 1
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
FVC	: Zorlu vital kapasite
Glut-1	: Glikoz transporter 1
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL	: İnterlökin
LH	: Lüteinizan hormon
MAPK	: Mitojenle etkinleşen protein kinaz

Mg	: Magnezyum
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MS	: Multiple Skleroz
Na	: Sodyum
Na-PO4	: Sodyum-fosfat
NBF	: Nöron büyüme faktörü
NFkB	: Nükleer faktör kappa B ligand
NPT2	: Sodyum fosfat ko-transport
Ort	: Ortalama
P	: Fosfor
previtamin D2	: Ergokalsiferol
previtamin D3	: Kolekalsiferol
PTH	: Parathormon
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RANK	: NFkB reseptör aktivatörü
RANKL	: NFkB ligand reseptör aktivatörü
RIA	: Radyoimmünassay
RXR	: Retinoik asit X reseptörü
MSS	: Merkezi sinir sistemi
TREG	: T regülatör
UVB	: Ultraviyole B
VDBP	: D vitamini bağlayan protein
VDR	: Vitamin D reseptörü
VDRE	: Vitamin D cevap elemanı
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
1,25(OH)₂ D	: 1,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D
7DHK	: 7- dehidrokolesterol, provitamin D3

ÖZET

Amaç: Adolesan ve gençlik dönemindeki İstanbul Tıp Fakültesi öğrencilerinin D vitamini düzeyleri ve bunu etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2013- Kasım 2013 tarihleri arasında 24 yaşına kadar olan, sağlıklı tıp fakültesi öğrencileri onamları alınarak çalışmaya katıldı. Öğrencilerin boy, kilo ve bel çevreleri ölçüldü, vücut kitle indeksi hesaplandı. Kronik hastalık öyküsü sorgulandı ve hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Sigara ve alkol alışkanlıkları, ilaç ve vitamin kullanımı, cilt renkleri, giyim tarzları, güneş koruyucu kullanımı, fiziksel aktiviteleri, kaçınıcı sınıfta oldukları, gün içinde açık alanda ve okulda geçirdikleri süre sorgulandı ve kaydedildi. Balık tüketimleri, süt ve süt ürünleri tüketim miktarları öğrenildi ve günlük tükettikleri Ca miktarı USDA Nutrients Database kullanılarak hesaplandı.

Öğrencilerden 8 saatlik açlık sonrası Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D vitamini için kan örneği alındı. 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/mL ve altı D vitamini eksikliği, 21-29 ng/mL arası D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL ve üstü D vitamini yeterliliği olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza yaş ortalamaları 19,16 yıl olan 580 tıp fakültesi öğrencisi katıldı. Olguların % 47,6'sı (n=276) kız, % 52,4'ü (n=304) erkekti. Olguların %51,7'si (n=300) 1. sınıf, %33,1'i (n=192) 2. sınıf ve %15,2'si (n=88) 3. sınıf öğrencisi idi. Olguların ortalama D vitamini düzeyi 19,27 ng/mL idi. Öğrencilerin %54,1'inde D vitamini eksikliği, % 37,1'inde D vitamini yetersizliği olmak üzere % 91,2'sinde D vitamini düzeyi düşük saptandı. Öğrencilerin yalnızca % 8,8 (n=51)'inde D vitamini düzeyi yeterli idi. Kız cinsiyet ve kapalı giyim tarzı başta olmak üzere ($p=0,001$), aşırı zayıflık ($p<0,01$), güneşli alanda günde 60 dk'dan az zaman geçirme ($p=0,03$), fiziksel aktivite yapmama ($p=0,021$) ve yapılıyor ise süresinin az olması ($p=0,034$) D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olarak saptandı. Sınıf arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı ve 3. sınıf öğrencilerinin D vitamini düzeyinin en düşük seviyede olduğu görüldü ($p=0,001$). Lineer regresyon analizinde bel çevresindeki artışın ve sigara kullanma alışkanlığının D vitamini düzeyini

negatif yönde etkilediği ancak D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörünün kız cinsiyet ve kapalı giyim tarzı olduğu saptandı.

Sonuç: Adolesan ve gençler D vitamini eksikliği açısından risk altındadır. Özellikle kız cinsiyet ve kapalı giyim tarzı başta olmak üzere, aşırı zayıflık, güneşli alanda az zaman geçirmek, fiziksel aktivite yapmamak ve sigara kullanmak D vitamini eksikliği için risk faktörleridir. Yoğun çalışma şartlarına sahip olan tıp fakültesi öğrencilerinde D vitamini düzeylerinin ileri derecede düşük olması, yetersiz beslenme özellikleri, güneşli alanlarda az zaman geçirmeleri ve fiziksel aktivitelere yetersiz zaman ayırmaları endişe vericidir. D vitamini eksikliği ve eksikliğin doğuracağı sonuçların tıp fakültesinin ilk yılında eğitim programlarına dahil edilmesi ve öğrencilerin bilgilendirilmeleri gelecekteki meslektaşlarımızın sağlığı için önemlidir. Ayrıca Institute of Medicine ve Amerikan Endokrin Topluluğu'nun yaşam boyu yaşa uygun D vitamini takviye önerisi ülkemizde de uygulamaya girmelidir.

Anahtar Kelimeler: Adolesan, D vitamini, gençlik, tıp fakültesi öğrencileri

SUMMARY

Objectives: The purpose of this study was to determine vitamin D levels of adolescents and young medical students in Istanbul Faculty of Medicine and to name factors affecting the vitamin D levels.

Materials and Methods: This prospective clinical study was carried out between September 2013 - November 2013 and we included patients up to age 24 years. Written consent was obtained from all subjects. Height, weight and waist circumference were measured and body mass index was calculated. Subjects with known chronic diseases were excluded from the study. Each participant was questioned on smoking, alcohol use, drug and vitamin use, skin color, clothing style, sunscreen use, level of physical activity, grades and the amount of time spent in the open throughout a typical day. Consumption of fish and dairy products was recorded and daily calcium intake was calculated using the USDA Nutrients Database. Blood samples for Ca, P, ALP, PTH and 25(OH)D vitamin levels were drawn after an 8-hour fast. As for vitamin D levels, ≥ 30 ng/mL was considered as sufficient, while 21-29 mg/dL was considered as insufficiency and ≤ 20 ng/mL was considered as vitamin D deficiency. Statistical analysis was performed using NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA). We considered $p < 0,01$ and $p < 0,05$ to be statistically significant.

Results: 580 medical students were included in this study. The mean age was 19.16 years. 51,7% of the cases ($n = 300$) were 1st grade, 33.1% ($n = 192$) were 2nd grade and 15.2% ($n = 88$) were 3rd grade. Mean serum 25(OH)D was 19,27 ng/mL. %91,2 of students had low vitamin D levels including 54.1% of students had vitamin D deficiency and 37,1% had vitamin D insufficiency. Only 8.8% of students ($n = 51$) had vitamin D sufficiency. Especially female gender and traditional clothing styles ($p=0,001$), underweight ($p < 0,01$), spending less than 1 one hour outdoor ($p=0,030$), not to do physical activity ($p=0,021$) and less time for physical activities ($p=0,034$) determined for risk factors of vitamin D deficiency. With the increase of class vitamin D levels reduced and 3rd grade students were found to have lowest vitamin D levels ($p=0,001$). Linear regression analysis demonstrated that increase of waist circumference and smoking habits are negatively affect the vitamin D levels. The

analysis revealed that the most important risk factors for vitamin D deficiency were female gender and traditional clothing style.

Conclusion: Adolescents and young people are at risk for vitamin D deficiency. Being female, traditional clothing style, being underweight, sun avoidance, lack of physical activity and smoking are risk factors for vitamin D deficiency. As for medical students, their low vitamin D levels, inadequate nutrition, lack of sun exposure and physical activity are concerning. Inclusion of vitamin D deficiency and its effects in the first year medical curriculum would improve the health of our future colleagues. Daily supplementation with appropriate amounts of vitamin D seems to be suitable for our country.

Keywords: Adolescent, medical students, vitamin D, youth

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini başta kemikler olmak üzere vücudumuzun pek çok yerinde önemli görevleri olan bir vitamindir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazi denilen hastalığa neden olur. D vitamini eksikliğini önlemek için yeterli güneş teması ve D vitamini içeren gıdaların tüketimi önemlidir. Tüm önlemlere karşın D vitamini eksikliği birçok ülkede, özellikle yenidoğanlarda, süt çocuklarında, adolesanlarda, yaşlılarda ve gebe kadınlarda önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (1,2,3,4,5).

D vitamini vücutta önemli görevleri olan yağda çözünen vitaminlerden biridir. Vücutta kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini sağlar, kemik ve kasların sağlığı için gereklidir. D vitamini eksikliği hiperparatiroidizme sebep olur ve bunun sonucunda osteopeni ve osteoporoz görülebilir. Ca metabolizmasındaki önemli etkilerinin yanısıra bağışıklık sistemine de olumlu etkileri vardır. Hipertansiyon, kalp hastalıkları, bazı kanser ve otoimmün hastalıklara karşı da koruyucudur (6,7,8).

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (previtamin D3) ve ergokalsiferol (previtamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Previtamin D3 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisiyle deride 7 dehidrokolesterolden (7 DHK) yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. D vitamini, önce karaciğerde 25 hidoksivitamin D'ye (25(OH)D) daha sonra böbreklerde aktif formu olan 1,25 dihidoksivitamin D'ye (1,25(OH)₂ D) dönüşür (6,7,8,9).

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınları ile deride sentez edilir. Deride vitamin D sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının dünya yüzeyine ulaştığı Zenit açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) 35. enlemin üzerinde yerleşen insanlarda D vitamini sentezinin azalmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle 36-42. enlemlerde yerleşen ülkemiz D vitamini sentezi açısından riskli konumdadır. Güneşlenmeyle deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının

dünya yüzeyine ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi, güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutu, güneş koruyucu kullanımı, giyinme tipi ve hava kirliliği de önemlidir (1,7,8,9,10). Yeni Delhi’de Agarwall ve arkadaşları 34 sütçocuğunu D vitamini eksikliği açısından incelemiş ve atmosfer kirliliğinin yoğun olduğu bölgede yaşayan sütçocuklarında D vitamini düzeyini belirgin düşük saptamışlardır (11). Deriden vitamin D sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Harris SS ve arkadaşlarının Boston’da yaptığı bir çalışmada; 20 ile 40 yaşları arasında 51 siyah ve 39 beyaz kadın vitamin D eksikliği açısından incelenmiş, koyu renkli kadınlarda D vitamini düzeyi açık tenlilere göre daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle koyu renkli insanların vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (12).

D vitamininin diğere önemli kaynağı gıdalardır. Hayvansal gıdalardan özellikle yağlı olan tuzlu su balıklarından somon, sardunya ve ton balığı en zengin kaynaklar olmakla birlikte, yumurta sarısı, anne sütü ve daha bazı gıdalarda az miktarda D vitamini vardır. Ancak hiçbir gıda, D vitamini düzeyini normal düzeyde tutmak için tek başına yeterli değildir (7,8,9).

D vitamini eksikliğinin başlıca nedenleri; azalmış D vitamini sentezi, gıdalarla yetersiz D vitamini alımı, D vitamininin bağırsaktan yetersiz emilimi (çölyak, crohn hastalığı, kistik fibroz gibi hastalıklar, intestinal operasyonlar), karaciğer veya böbrek hastalığı olanlarda D vitamininin etkin formuna dönüşmemesi, bazı ilaçlar (kortikosteroid, orlistat, fenitoin, fenobarbital, kolestiramin), azalmış maternal D vitamini depoları ve obezite olarak sayılabilir (7,8). Wortsman ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olan 19 sağlıklı birey ile VKİ<25 olan 19 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve D vitamininin vücuttaki yağ dokusuna dağılarak depolanması sebebi ile obez bireylerde D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur (13). Ancak anoreksiya nervozada da D vitamini düzeyi düşüktür; bu nedenle obezite gibi aşırı zayıflığın da D vitamini eksikliği için risk faktörü olduğu vurgulanmaktadır (14).

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. 25(OH)D, dolaşımda bulunan başlıca D vitamini bileşenidir ve yarılanma süresi 2-3 haftadır. Vitamin D alımını gösterdiği gibi endojen yapımı da göstermektedir. Genelde 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL (50 nmol/L)’den düşük olması eksiklik, 21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) arası yetersizlik, 30-100

ng/mL (75-250 nmol/L) arası normal, >100 ng/mL (>250 nmol/L) fazlalık, >150 ng/mL (>375 nmol/L) intoksikasyon olarak tanımlanır (7,8).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); 10-19 yaş grubunu adolesan dönem, 15-24 yaş grubunu gençlik dönemi ve 10-24 yaş grubunu ise genç insanlar olarak tanımlamaktadır. Psikososyal gelişim süreci ise üç bölümde incelenmekte ve bu dönemler DSÖ'nün adolesan yaş tanımlarının dışında sonlanmaktadır. Bu dönemler; erken adolesan dönem (10-13 yaş), orta adolesan dönem (14-17 yaş) ve geç adolesan dönem (17-21 yaş) olarak belirlenmiştir (15). Vitamin D yetersizliği açısından adolesan ve genç olmanın kendi başına bir risk faktörü olduğu ve vitamin D yetersizliğinin kızlarda erkeklere göre daha sık olduğu bilinmektedir (16).

Psikososyal ve fiziksel gelişim sürecini içeren adolesan dönemi D vitamini eksikliği açısından yüksek risk grubunda bildirilmesine karşın, bu konuda yurt içinde ve yurt dışında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, Birleşik Arap Emirlikleri'nde 208 üniversite öğrencisi D vitamini düzeyi açısından incelenmiştir. 20 ng/mL altındaki değerler vitamin D eksikliği, 21-29 ng/mL arasındaki değerler yetersizlik, 30 ng/mL'nin üzerindeki değerler ise vitamin D düzeyi yeterli olarak sınıflandırılmıştır. Anouti ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışmada sadece üç erkek öğrencinin D vitamini düzeyi normal sınırdan bulunmuştur (17). Suudi Arabistanda Al-Elq tarafından yapılan diğer bir çalışmada; 198 tıp fakültesi öğrencisinde D vitamini düzeyi ölçülmüş, 20 ng/mL altındaki değerler D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan bütün öğrencilerde D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur (18). Ülkemizde yapılan çalışmalardan ise Uçar ve arkadaşları 2012 yılında 513 adolesan ve erişkin D vitamini eksikliği açısından incelemiş ve 18-39 yaş grubunda ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi 21.57 ng/mL bulunmuştur. Çalışmada 21-29 ng/mL arası yetersizlik, 20 ng/mL altı eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanlarda % 20.7 oranında D vitamini yetersizliği, % 51.8 oranında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (19). 2012 yılında Andıran ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı diğer bir çalışmada 0-16 yaş arasında 440 sağlıklı çocuk ve adolesan D vitamini eksikliği açısından incelenmiş; 15-20 ng/mL arası D vitamini yetersizliği, 15 ng/mL'nin altı D vitamini eksikliği olarak sınıflandırılmıştır. Araştırmaya katılan çocukların %40'ında D vitamini 20 ng/mL ve altında

bulunmuştur. Bu çalışmada, yaş gruplarına göre değerlendirme yapılmış ve D vitamini düzeyi adolesan çağıdaki çocuklarda sütçocuklarına göre daha düşük bulunmuştur (20).

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen, 35. enlem üzerinde olması nedeni ile riskli grupta bulunmakta ve D vitamini eksikliği genç insanları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda gebeler ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda %80'e varan D vitamini yetersizliği bildirilmektedir (21).

Adolesan ve gençlik döneminde D vitamini düzeyi konusunda yurt içinde ve yurt dışında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğu düşünülerek, bu çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada adolesan ve gençlik dönemindeki tıp fakültesi 1., 2. ve 3. sınıf öğrencilerinde D vitamini düzeyi, Ca, P, alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri çalışılarak, D vitamini eksiklik ve yetersizlik oranlarının belirlenmesi ve bulunan sonuçların cinsiyet, yaş, yaşam koşulları (beslenme özellikleri, günlük güneşte kalma süresi, fiziksel aktivite, sigara, alkol kullanımı), giyim özellikleri gibi parametreler açısından sorgulanıp değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çok yoğun çalışma koşullarından dolayı güneşlenme şansı düşük olan tıp fakültesi öğrencilerinde, 25(OH)D düzeyi açısından sınıflar arasındaki farklılıklar araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik mineral metabolizmasında önemli rolü olan, hormon özellikli, yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta pek çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (22).

Bir ön hormon olan D vitaminin kolekalsiferol ve ergokalsiferol olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-DHK'den yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D2 ve D3 benzer yolla metabolize olduklarından ve eşit biyolojik güce sahip olduklarından ortak bir isimle D vitamini olarak isimlendirilir (7, 22, 23).

2.1.1. D Vitamini Tarihçesi

Rikets eski İngiliz dilinde burkulma anlamına gelmektedir. Daha teknik ve medikal bir terim olan raşitizm ise Yunanca'da 1650 yılında Francis Glisson tarafından önerilmiş ve hastalığın başlangıç yerinin omurga kaynaklı olduğu düşünülerek ve raşitizm ile uyumlu olması sebebi ile kullanılmaya başlanmıştır. Endüstri devrimi sırasında İngiliz hastalığı olarak bilinen rikets, internet devrimi sırasında tekrar endemik olmaya başlamıştır (24).

O'Riordan J LH, Bijvoet O LM'un 2013 yılında yayınlanan ve raşitizmin tarihçesini veren makalesinde, raşitizmin ilk defa 2. yüzyılda Soranus of Ephesus tarafından Roma'lı çocuklarda tarif edildiği vurgulanmıştır. Çok sonraları 1582'de Bartholomaeus Reusner ve arkadaşları, çocuklarda kemiklerde eğriliğe, güçsüzlüğe ve kaşeksiye sebep olan bir hastalığın Hollanda ve İsviçre'de sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Kelime olarak raşitizm ilk olarak Londra'da 1634 yılında mortalite

raporunda kullanılmış ve 10.900 ölüm sebebinin içinde 14 tane raşitizm tanısı yazılmıştır. Hastalıkla ilgili farkındalık arttıkça insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. 1650 yılında hastalık hakkındaki en detaylı bilgi Glisson tarafından yayınlanan bir kitapta verilmiştir. Yıllar sonra 1822’de Sniadecki güneş ışığının hastalık üzerindeki iyileştirici etkisini belirtmiştir. 1918 yılında Mellanby, raşitizmin balık yağı ile önlenebileceğini ve raşitizm sebeplerinde başka bir aksesuar faktör olduğunu söylemiştir. 1922’de Mc Callum tarafından, Mellanby’ın aksesuar faktörü, D vitamini olarak isimlendirilmiştir. 1937 yılında Albright D vitaminine dirençli raşitizmi tanımlamış ve 1975 yılında Haussler vitamin D’nin bağlandığı nükleer reseptörü saptamıştır. Kemik metabolizması dışında, insan sağlığı üstünde birçok faydalı etkisi bulunmuş olan D vitamini ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir (25).

2.1.2. D Vitamini Kaynağı

Vitamin D’nin besinlerle alınan vitamin D2 ve deride sentezlenen vitamin D3 olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 ve vitamin D3, ince bağırsakta misellere katılırlar ve proksimal ince bağırsaktan emilirler. Emilen vitamin D2 ve vitamin D3 spesifik bir globüline bağlı olarak kanla karaciğere taşınırlar (26).

Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitamini gereksinimini karşılayacak kadar D vitamini içermez (8). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 IU/L D vitamini içerir (27). Tablo 2.1’de besinlerdeki D vitamini miktarı gösterilmiştir.

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95’i 290-315 nm dalga boyundaki UVB ışınları ile deride sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonunda çeşitli faktörler rol oynar. En önemlisi ülkenin bulunduğu güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı (Zenit açısı), enlem ve mevsimlerdir. Kışın Zenit açısındaki artış ile (güneş ışınları daha oblik olur) stratosfer katmanı daha fazla UVB fotonunu absorbe eder ve kutanöz previtamin D3 sentezi için daha az UVB fotonu yeryüzüne ulaşır. Zenit açısı, enlem, mevsim, gün içindeki zaman, ozon, aerosol miktarı ve bulutlanma ile de değişir. Açıdaki artma ile 7DHK’nin previtamin D3 ve vitamin D3’e dönüşümü azalır (8,9,10,28,29). Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine neden olmakta, bu da kış

aylarında (Kasım-Mart) 35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır (6,7). Örnek olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada provitamin D'nin previtamin D'ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada invitro bir model geliştirilerek, 7 DHK içeren kaplar saat 11:30-14:30 arasında açık alanda bekletilerek previtamin D3 düzeyleri ölçülmüş; Ağustos ayından itibaren sentezin düşmeye başladığı ve Ekimde provitamin D3'ün ancak %4'ünün previtamin D3'e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmadığı görülmüştür. Bu durum özellikle nutrisyonel raşitizmin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır (10). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının yeryüzüne ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları ve rengi de önemlidir. Tüm vücudun 1 minimal eritemal doza maruz bırakılması, 10.000-20.000 IU vitamin D dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır (7,30). Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-315 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin, provitamin D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu renkli insanlarda aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruziyet gerekmektedir (29). Hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler (15 faktörün üzerinde koruyucu krem kullanımı % 99 oranında ciltte D vitamini üretimini bloke eder), güneşe cam arkasından maruz kalmak, giyinme tipi, obezite, ileri yaş (yaş ilerledikçe daha fazla kapalı ortamda kalmaları ve daha çok yatağa bağımlı hale gelmeleri nedeniyle) D vitamini sentezini engelleyen diğer faktörlerdir. Solaryum ise farklı seviyelerde UV A ve UV B ışınları sağlamakla birlikte uygun bir D vitamini kaynağı değildir (1,8,9,10).

Tablo 2.1: D vitamini içeren gıdalar (31)

Kaynak	Vitamin D içeriği
Somon, doğal 85 gr	370 IU vitamin D
Sardalya, konserve 149 gr	288 IU vitamin D
Uskumru, doğal 85 gr	248 IU vitamin D
Tuna, doğal 85 gr	193 IU vitamin D
Alabalık, doğal 85 gr	406 IU vitamin D
Ringa balığı, doğal 28,35 gr	47 IU vitamin D
Morina balığı, doğal 85 gr	31 IU vitamin D
Balık yağı 4,5 gr	450 IU vitamin D
Beyaz mantar 70 gr	5 IU vitamin D
Shiitake mantarı 19 gr	3 IU vitamin D
Yumurta sarısı, doğal 17 gr	37 IU vitamin D
Dana eti, fileto, ızgara 85 gr	27 IU vitamin D
Hindi 82 gr	7 IU vitamin D
Jambon 56 gr	16 IU vitamin D
Süt %3,25 yağ içeren 244 gr	5 IU vitamin D
Yoğurt 170 gr	3 IU vitamin D
Beyaz peynir 150 gr	24 IU vitamin D

2.1.3. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif değildir. D vitamininin biyolojik olarak aktif olabilmesi ve kemik mineral metabolizmasına etki edebilmesi için karaciğer ve böbrekte hidroksilasyona uğrayarak aktif formuna dönüşmesi gereklidir. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ dolaşımında özel bir alfa globulin olan D vitamini bağlayan protein (VDBP) yardımıyla karaciğere taşınır. Burada sitokrom P-450 bağımlı 25 hidroksilazlar (CYP 2R1) aracılığıyla 25-hidroksilasyona uğrarlar. CYP 2R1'in 25-hidroksilasyonda anahtar enzim olduğu düşünülmektedir. 25-hidroksilasyonun büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleşir, ancak böbrek ve bağırsakta da gerçekleştiğine dair veriler

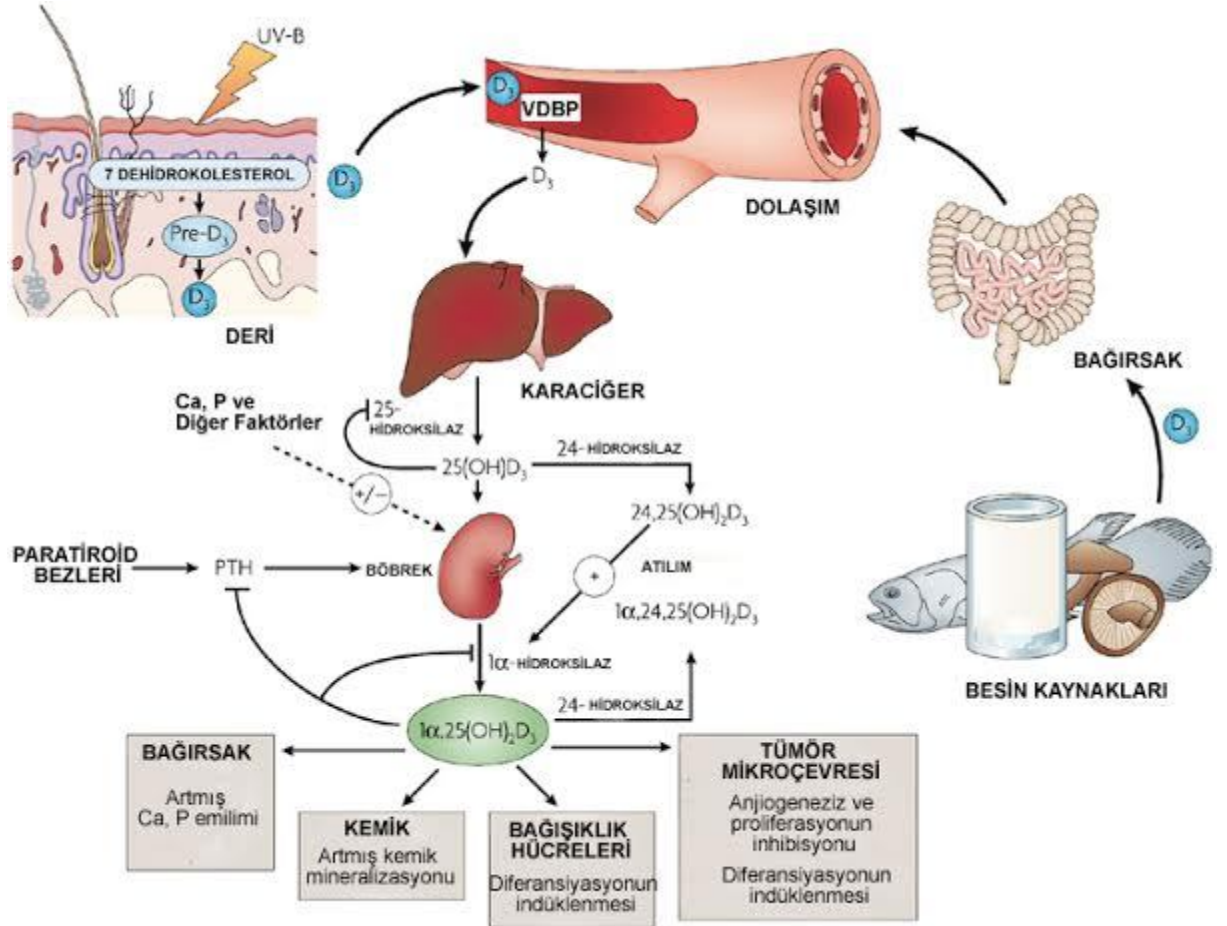
mevcuttur (32,33). D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25-hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek doz D vitamini alındığında 25(OH)D vitamini sentezindeki bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir. D vitamini eksikliği klasik bulguları gözlenen ve serum 25(OH)D vitamini seviyesi düşük bulunan bazı hastalarda CYP 2R1 mutasyonu olabilir. Karaciğerde hidroksillenen 25(OH)D vitamini, renal proksimal tübüllerde 1- α -hidroksilaz enzimi yardımı ile hormonal olarak aktif 1,25(OH)₂D'ye dönüşür (22,32). Tablo 2.2.'de vitamin D prekürsörleri ve metabolitlerinin terminolojisi belirtilmiştir.

Tablo 2.2: Vitamin D prekürsörlerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (34)

İsim	Klinik isim	Kısaltma	Açıklamalar
7-dehidrokolesterol	Provitamin D3	7DHK	Hücre membranında lipit
Kolekalsiferol	Previtamin D3		Diyetle ya da deride fotosentez ile elde edilir
Ergokalsiferol	Previtamin D2		Diyetle sağlanır. Vitamin D3'e eşittir ve vitamin D prekürsörüdür.
Kalsidiol	25 hidroksivitamin D	25(OH)D	Vitamin D düzeyinin en iyi göstergesi
Kalsitriol	1,25 dihidroksivitamin D	1,25(OH) ₂ D	Vitamin D'nin aktif formu

Aktif olan molekül 1,25(OH)₂D'dir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1- α -hidroksilaz enzimi açısından zengindir. Kronik böbrek yetersizliğinde 1- α -hidroksilaz aktivitesi azalır ve sonucunda renal osteodistrofi, üremik kemik hastalığı gelişir (35). Ayrıca keratinositler, osteoblastlar ve lenfematopoitik hücrelerde de 1- α -hidroksilaz aktivitesi bulunur. Otokrin veya parakrin etki ile bu hücrelerde 25(OH)D'nin, 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülebildiği gösterilmiştir. 1- α -hidroksilaz enzimi, D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Bu enzimdeki mutasyonlar psödovitamin D eksikliği, vitamin D bağımlı raşitizm tip 1'e sebep olur. 1,25(OH)₂D, PTH, kalsitonin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), Ca, P ve fibroblast growth factor-23 (FGF23) 1- α -hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar (22,36,37).

PTH, kemik dokudan Ca mobilizasyonu yapar ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini sentezini uyarır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamininin paratiroid bezler üzerindeki negatif feedback etkisi ile de PTH salınımı inhibe olur. Serum Ca düzeyi ve serum P düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır (22,36). Şekil 2.1.'de vitamin D metabolizması gösterilmektedir (38).



Şekil 2.1: Vitamin D metabolizması (38)

D vitamini düzeyi arttığında, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini negatif feedback ile 1- α -hidroksilazı inhibe eder ve 24-hidroksilazı aktive ederek kendi katabolizmasını indükler. D vitamininin katabolize olma yolu hem karaciğer hem de böbrekte bulunan 24 hidroksilasyondur. $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 24 hidroksilasyonla kalsitrik aside dönüşür ve safra yolu ile atılır. Diğer yandan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi azaldığında 1- α -hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (37,39,40).

Aktif D vitamini, vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptör aracılığıyla etki göstermesi ve feedback kontrolünün olması gibi özellikleri nedeni ile bir vitamin olmaktan çok steroid hormon gibi davranmaktadır. Hem 25, hem de 1- α -hidroksilaz aktivitesi için magnezyum (Mg) gereklidir. Mg, ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan siklik adenozin monofosfat (Camp) oluşumunda gereken adenil siklaz aktivitesini artırmaktadır (36,39).

1,25(OH)₂D yarılanma ömrü bir kaç saattir. Glukoronidasyon, sülfatasyon ve hidroksilasyon yolu ile katabolize edilerek, suda çözünür halde idrar ve safra ile atılır. 25(OH)D, inaktif olup (kalsitriolün 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok vitamin D deposu gibi işlev görür. 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamin durumunu en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (41,42).

Güneşe maruz kalıldıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D3'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir. Sonuç olarak, provitamin D3 hem termal enerjiye hem de UVB ışınlarına hassastır. Deride previtamin D3 oluşuktan sonra ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (43).

Oral yol ile alınan D vitamini şilomikron yapısında kana geçer. Vitamin D ve metabolitleri, serumda VDBP tarafından taşınır (44). VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Gebelikte ve östrojen kullanımı ile VDBP düzeyi artarken, kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarında, tip 1 diyabette VDBP düzeyi azalır. VDBP, vitamin D için bir rezervuar görevi görür ve vitamin D'nin atılımını engeller. Biyolojik olarak VDBP'ye bağlı olmayan D vitamini aktiftir. Dolaşımda bulunan 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D vitaminlerinin % 85-90'ı VDBP'ye bağlı iken 10-15% gibi küçük bir kısmı albümine bağlıdır. Dolaşımda bulunan D vitamininin %1'den azı serbest halde bulunur (22,45).

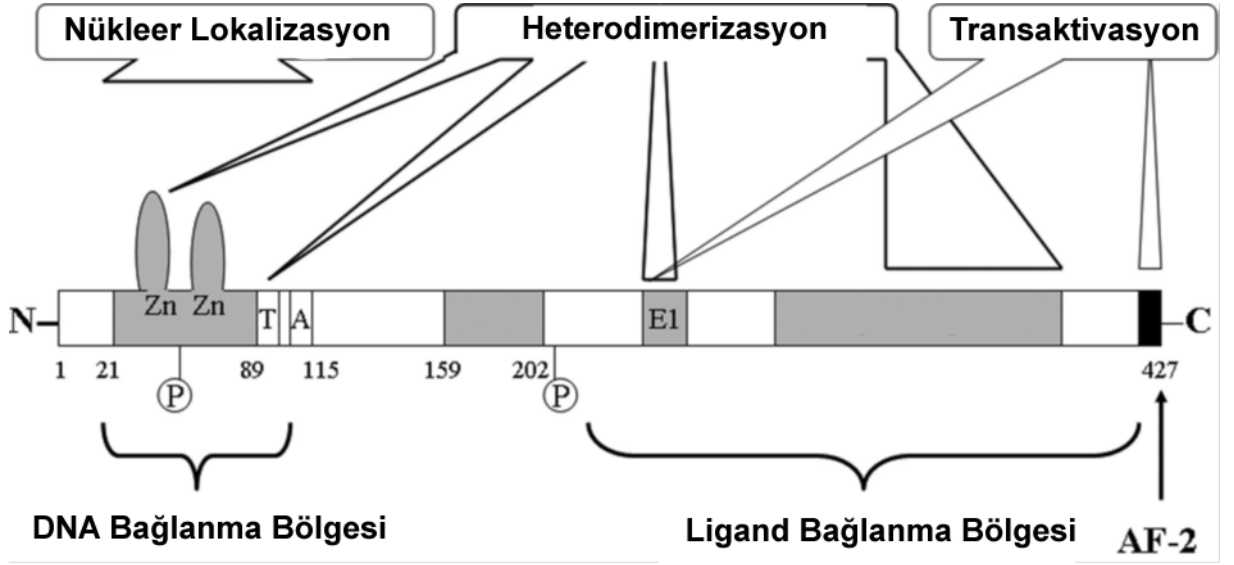
Hücre içerisinde 1,25(OH)₂ D, sitoplazmik reseptöre bağlanarak kompleks halinde nükleusta ilgili bölgeye taşınır. Bu reseptörler bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere birçok dokuda gösterilmiştir (32).

2.1.4. Vitamin D reseptörleri (VDR)

Vitamin D'nin büyük bir kısmı serumda VDBP'ye bağlanarak taşınır ve yalnızca serbest olan D vitamini biyolojik etkilerden sorumludur. Aktif vitamin D'ye ait reseptörler hipofiz, overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (22,46).

D vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin etkilerini gösterebilmesi için nükleer VDR'yi aktifleştirmesi gereklidir. VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (22). VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize 427 aminoasitten oluşan yaklaşık 48 kD'luk molekül ağırlıklı bir proteindir. VDR geni 11 eksondan ve araya yerleşen intronlardan oluşur. Genin 5' ucu 1A, 1B ve 1C eksonlarından oluşur. VDR geninin yapısal kısmını kalan 8 ekson oluşturur. VDR, amino ucunda 20 aminoasit uzunluğunda A/B domeni, C domeni denilen 21-92 arasında aminoasitten oluşan bir deoksiribonükleik asit (DNA) bağlanma domeni, 93-123 aminoasit arası bir bağlayıcı bölge, 124-427 aminoasit arası bir ligand bağlanma bölgesi içeren bir yapıya sahiptir. C terminal bölgesi dimerizasyon interfazı ve ligand bağımlı transkripsiyonel aktivasyon domeni (AF-2) içermektedir (47).

VDR tarafından gen transkripsiyonunun sağlanması için ligandın bağlanması, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerizasyon, heterodimer bağlanması ve nükleer koregulatorler ile etkileşim gerekmektedir. Ligand bağlanma bölgesi, COOH terminal ucunda bulunmaktadır ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin yüksek afinite ile bağlanmasını sağlamaktadır. $25(\text{OH})\text{D}$ ve $24,25(\text{OH})_2 \text{D}$ ise VDR'ye yaklaşık 100 kat daha az afinite ile bağlanırlar (22). Her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (22,32). Şekil 2.2. VDR kontrolündeki gen transkripsiyonunu göstermektedir.



Şekil 2.2: VDR'nin fonksiyonel bölümleri (22)

D vitamini etkisinin ortaya çıkması, aktif vitamin D reseptör etkileşimi ve sonrasındaki bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Aktif vitamin D hedef hücre membranını geçerek hücre içinde ilgili nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece RXR ile bağlanır. Sonuçta nükleusta $1,25 (OH)_2 D$ -VDR-RXR birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks kromatinine bağlanır. Böylece aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır ve hedef dokuda hormon etkisinin son aşaması da gerçekleşir (22,32,48).

2.1.5. VDR gen polimorfizmi

Populasyonun en az %1'inde görülen genetik varyasyona polimorfizm denir. Bu değişiklikler genlerin kod yapmayan kısımları olan intronlarda olduğu zaman protein miktarını etkiler ancak protein ürünlerinin yapısına yansımaz. DNA'nın ekson bölgesindeki değişiklikler ise protein yapısını değiştirir. 5' ucundaki değişiklikler mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunu etkilerken, 3' ucundaki değişiklikler mRNA stabilitesini ve protein translasyonunu etkiler (49).

Son çalışmalar VDR geninde çok fazla polimorfizm olduğunu göstermektedir. Ancak VDR gen polimorfizmlerinin çoğunun VDR proteininin fonksiyonu üzerindeki etkisi bilinmemektedir. VDR lokusunda 25'ten fazla polimorfizm tanımlanmıştır ve

birçoğu genin 3' ucunda bulunmuştur. Ancak 5' ucunda ve promotor bölgede de varyasyon saptanmıştır. VDR geninde en sık görülen polimorfizmler Bsm, Taq ve Apa polimorfizmleridir. Literatürde bu polimorfizmler ile hastalıklar arasındaki ilişki hakkında birçok çalışma mevcuttur (46). VDR genindeki genetik değişiklikler gen aktivasyonunda önemli defektlere yol açarak Ca metabolizması, hücre çoğalması, bağışıklık fonksiyonları gibi birçok önemli metabolik yolu etkileyebilmektedir. Örnek olarak VDR genindeki delesyon mutasyonları vitamin D dirençli raşitizme sebep olmaktadır (49). Ekson 2' de yer alan Fox 1 polimorfizmi timin ve sitozin değişimden oluşmaktadır. En son ülkemizde yapılan bir çalışmada 100 beyin tümörlü hasta incelenmiş (44 menenjioma, 56 glioma) ve gliomalı hastalarda VDR Fox1 dağılımında fark gözlenmez iken, meningiomlu hastalarda belirgin artış saptanmıştır. VDR Taq 1 genotip sıklığında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (50). VDR genindeki polimorfizmler sık görülmesine karşın, önemli olan bunların henüz sistematik olarak analiz edilememesi ve VDR protein düzeyleri üzerindeki etkilerinin ve fonksiyonlarının hala açıklığa kavuşamamasıdır (49).

2.1.6. D Vitamini etkileri

2.1.6.1. Ca, P ve kemik metabolizmasına etkileri

Kemik dokusu aktif bir metabolik sürece sahiptir. Kemikteki devamlı yıkım ve yapım süreci sonunda; iskeletteki toplam Ca miktarı erişkin dönemde kadınlarda 900 gr ve erkeklerde 1200 gr'a kadar yükselir. Yeni kemik yapımı ve mikrohasarlar nedeni ile hasarlanmış kemik dokunun yeniden yapımı için Ca ve P'a ihtiyaç vardır. Kemik dokusundaki Ca, kemiğe sağlamlığını veren elementtir. Kemik aynı zamanda Ca için bir depo görevi görür (4).

D vitamininin aktif metaboliti $1,25 (OH)_2 D$ 'nin asıl ve en önemli etkisi bağırsaktan Ca emilimini optimal seviyede tutarak normokalsemiyi sağlamak ve hipofosfatemiyi önleyerek kemik sağlığını sürdürmektir. Serum Ca düzeyinin normal sınırlarda tutulamaması durumunda kemikten Ca mobilizasyonu olur ve osteoporoz gelişir (23,51).

Diyetle alınan Ca bağırsak mukozasından iki farklı mekanizma ile emilir. Biri intraepitelyal pasif difüzyon, diğeri vitamin D bağımlı aktif transporttur (52). D vitamini varlığında diyetle alınan Ca'un %30-40'ı, P'un ise %80'i aktif transport ile, D vitamini

eksikliğinde ise Ca'un %10-15'i, P'un %60'ı pasif difüzyon ile emilir (7,53). D vitamini böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırmakla beraber, böbrekler esas olarak PTH'm hedefindedir. Vitamin D, hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında etkilidir. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki 25(OH)D vitamini düzeyi normal olduğunda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Başka bir ifadeyle, bağırsaklardan Ca emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)₂D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken, öte yanda kemik mineralizasyonu devam etmektedir (32). Vücutta 25 (OH)D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde veya bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1- α -hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25(OH)₂D düzeyi yükselmektedir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca metabolize edici etkisi ortaya çıkmaktadır. Organizma için serum Ca düzeyi önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle, kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreçte kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. İşte nutrisyonel raşitizm D vitamini veya Ca yetersizliği sonucu organizmanın Ca dengesinin intestinal emilim yerine, kemiklerden Ca mobilizasyonu ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir (8,22,32). Ağır D vitamini eksikliğinin sütçocukluğu ve çocuklarda görülen şekli raşitizm; adolesan ve erişkinde görülen formu ise osteomalazi olarak tanımlanır. Raşitizm, gelişmekte olan kemiğin epifizyel füzyon gerçekleşmeden önce D vitamini eksikliğine bağlı olarak epifizyel plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile karakterize metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanır. Raşitizm ve osteomalazinin en sık nedeni D vitamini eksikliğidir. Çocuklardaki raşitizm, erişkin dönemde osteoporoz ve kırık oluşmasını kolaylaştırır (8,51). Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem Ca hem de P bulunduğundan P yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden Ca mobilizasyonu olmamaktadır. Organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25(OH)D düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması, alınan ve emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi halde artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)₂D düzeyi nedeni ile kemik dönüşümü artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, subklinik D vitamini yetersizliği, başka bir deyişle henüz raşitizme ait bulguların olmadığı, ama

PTH yükselmesine neden olan 25(OH)D düşüklüğü önem kazanmaktadır (4). Osteomalazi ise kemik ağrıları, iskelet deformitesi, proksimal kas güçsüzlüğü ve küçük travmalarla kırık oluşumu şeklinde kendini gösterir (8,54).

Vücutta yeterli düzeyde Ca ve D vitamini olması halinde mineralizasyon pasif bir olaydır. D vitamini eksikliğinde salınımı artan PTH, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların matur osteoklastlara farklılaşmasını uyarır. Osteoklastlar kemiğin kollajen matriksi ile temasını sağlayarak kemik yıkımına neden olur (7). Kronik D vitamini eksikliği; erişkinlerde sekonder hiperparatiroidizme yol açarak kemik dönüşümü, kemik kaybı, kırık riski ve hipokalsemiye sebep olur. PTH aracılı osteoklastogenez; osteoklastların sayısında ve aktivitesinde artışa yol açarak, kemiğin kollajen matriksinin enzimatik yıkımına neden olur. Kemik mineral dansitesinde azalmaya ve osteoporoza yol açar (8).

Osteoporoz artan sıklıkta genç popülasyonun da sağlık sorunu haline gelmektedir. Klasik olarak osteoporoz düşük kemik yoğunluğu, kemik yapısında değişiklikler, artmış kemik kırılabilirliği ve kırık riskinde artış olarak tanımlanır. Kemik kitlesi oluşumunda %60-80 oranında başta genetik özellikler olmak üzere, konstitüsyonel ve nutrisyonel faktörler, yaşam şekli, fiziksel aktivite, hormonlar gibi çevresel faktörlerin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bu faktörlerin etkisiyle doruk kemik kitlesi ikinci dekadın sonunda en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Kemik kitlesinin oluşumunda en çok üzerinde durulan çevresel faktörler arasında yeterli Ca, D vitamini alımı ve düzenli fiziksel aktivite yer alır (55).

Çocuklarda osteoporoz primer veya sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Osteogenezis imperfekta ve idiyopatik juvenil osteoporoz gibi primer nedenler çok nadir görülür ve bazıları ailesel veya genetik olarak belirlenirler. Sekonder osteoporoz ise kronik bir hastalık zemininde, immobilizasyon, intestinal malabsorpsiyon, malnütrisyon, hormonal ve metabolik bozukluklar, kronik enflamatuar hastalıklara ikincil olarak ya da kronik hastalıkların uzun dönem tedavilerinde kullanılan ilaç tedavileri (glukokortikoid, antikonvülzan, kemoterapetik ilaçlar vb) ve D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişir (55). Bowden ve arkadaşları osteopeni ve osteoporozu olan geniş bir pediatrik popülasyonda düşük 25(OH)D seviyelerinin olduğunu göstermişlerdir (56).

2.1.6.1.1. Raşitizm

Raşitizm, büyümekte olan iskeletin mineralizasyon bozukluğu iken, osteomalazi olgunlaşmış iskeletin mineralizasyon bozukluğudur. İki durumun da en sık sebebi vitamin D veya Ca eksikliğidir. Diğer sebepleri ise hipofosfatem, kalıtsal ya da kazanılmış renal fosfat atılımı ile sonuçlanan renal tübüler asidoz ve kalıtsal vitamin D bozuklukları olarak sayılabilir (54).

Bebekler için D vitamini kaynakları; plasental yolla anneden geçiş, anne sütü, güneş ışığı yolu ile deriden sentez ve dışarıdan ek D vitamini verilmesi şeklindedir. Anne sütünün bir litresinde 10-60 IU D vitamini bulunmaktadır. Bu miktar günlük ihtiyacı 400 IU olan bebekler için çok azdır. Yaşamın ilk 2 ayında bebeklerin vitamin D düzeyi annelerinki ile yakından ilişkilidir. İlk üç aylık dönemde D vitamini yetersizliği açısından en önemli riski maternal D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır. Bu annelerde kronik D vitamini yetersizliğine bağlı olarak sekonder hiperparatiroidizm de saptanmaktadır. Bundan dolayı gebelerde özellikle gebeliğin ikinci yarısında D vitamini alımı artırılmalıdır. İlk üç ayda hem PTH cevabının, hem de kemik Ca deposunun yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemi daha sık görülmektedir. Gebelikte ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinin, iskelet sistemi dışında diyabet, kalp hastalıkları, kanser, otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına da zemin hazırladığı son yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır (8,27,57,58,59). Bu nedenle yalnızca anne sütü alan çocuklar için, güneş ışığı yoluyla D vitamini sentezi ve D vitamini desteği çok önemlidir. Ailelerin özellikle kışın çocuklarını dışarı çıkarmaması ve kundak gibi güneşe maruziyeti engelleyen giysilerin kullanılması raşitizm sıklığını artırmaktadır. Güneş koruyucu kremlerin D vitamini sentezini azalttığı ve camdan geçerek gelen güneş ışınlarının D vitamini sentezi için uygun olmadığı bilinmektedir. Ayrıca hava kirliliğinde D vitamini sentezini sağlayan ultraviyole ışınlarının dalga boyunun yetersiz olması nedeniyle raşitizm sıklığı artmaktadır (4). Amerikan Pediatri Akademisi, sütçocuğu ve yenidoğanlarda D vitamini eksikliğini önlemek için diyet ve destek tedavisi olarak günde en az 400 IU D vitamini almalarını önermektedir (60). Yine Amerikan Endokrin Topluluğu'nda kemik sağlığını güçlendirmek için 0-1 yaş arasındaki çocuklara günde en az 400 IU, 1 yaşından büyük çocuklara ise günde en az 600 IU D vitamini önermektedir (61).

Enkondral kemikleşme büyüme plağından başlar. Kondrositler, dinlenme, proliferasyon, matürasyon ve hipertrofi aşamalarından geçerek terminal farklılaşmaya uğrar ve mineralizasyon gerçekleşir. Raşitizmde Ca ve P yetersizliği nedeni ile büyüme

plağındaki fizyolojik sürecin aksamasına bağılı olarak büyüme plağında düzensizlik ve genişleme meydana gelir. Mineralizasyonun bozulması sonucu hipertrofik zondaki kondrositler uygunsuz miktarda matriks proteini yaparlar, bu sırada ALP de yükselir (4).

D vitamini yetersizliği ile raşitizm gelişimi arasında belli bir süre bulunur. Bu süre içerisinde öncelikle 25(OH)D düzeyi düşer ve paralelinde bağırsaklardan Ca ve P emilimi azalır. Belli bir eşik değerin altına düşen Ca değeri, PTH'nın artışına sebep olur ve 1,25(OH)₂ D ile beraber hiperparatiroidi; kemikten Ca rezorbsiyonunu artırır. D vitamini osteoblastlardan 'Nükleer faktör kappa B ligand (NFkB) reseptör aktivatör' (RANKL) ekspresyonunu artırarak, preosteoklastlar üzerindeki 'NFkB reseptör aktivatörüne' (RANK) bağlanır ve preosteoklastlardan olgun osteoklastların oluşumu gerçekleşir. Böylece Ca eksikliğinde vitamin D etkisi altında, olgun osteoklastların salgıladığı hidroklorik asit ve kollejenaz aracılığı ile kemikten Ca çözülerek dolaşıma geçer ve serum Ca' u normal değerlerde tutulmaya çalışılır (54,62). PTH da hipokalsemi durumunda D vitamini ile aynı yolağı kullanarak normokalsemiyi sağlamaya çalışır. Kemiklerden Ca kana verilirken, epifizyal kıkırdak daha az mineralize olur ve kemiğin diğer bölgelerinde de mineral içeriğı azalır. Bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşir ve bir süre sonra PTH ve 1,25(OH)₂D'ye rağmen serum Ca dengesi korunamaz hale gelir. Erken bebeklik döneminde PTH cevabının az ve Ca deposunun yetersiz olması nedeni ile daha sık hipokalsemi görülürken, adolesan ve ileri yaşlarda ancak ağır ve uzun süreli D vitamini yetersizliklerinde hipokalsemi görülür (57). Vitamin D düzeyi ve ilişkili parametreler Tablo 2.3'te özetlenmiştir (62).

Tablo 2.3: Vitamin D düzeyi ve ilişkili parametreler (62)

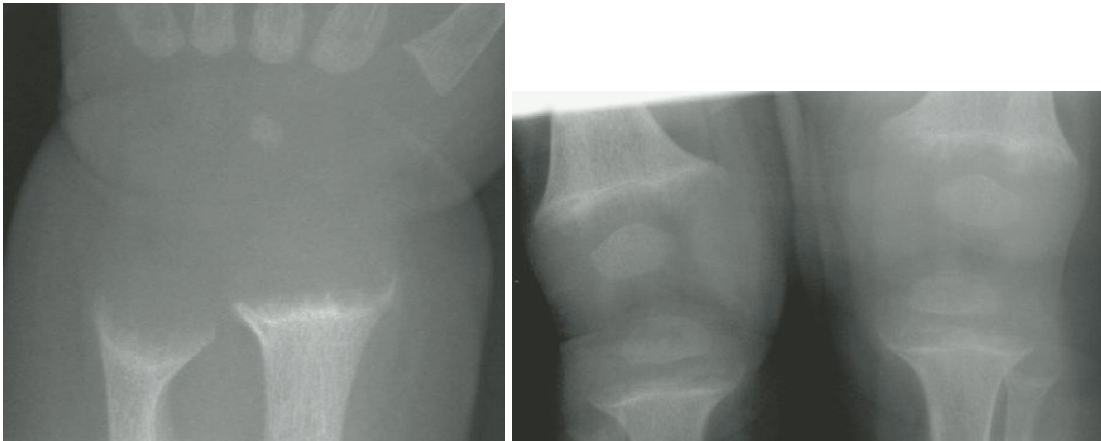
	25(OH)D	1,25(OH)₂D	Ca	P	ALP	PTH
D vitamini eksikliği	≤20 ng/mL	↑	↓ veya N	↓	↑	↑
D vitamini yetersizliği	21-29 ng/mL	↑ veya N	N	N	↑ veya N	↑ veya N
D vitamini yeterliliğı	≥30 ng/mL	N	N	N	N	N

↑: Normal sınırın üstünde, ↓: Normal sınırın altında, N: Normal

Osteomalazide klinik bulgular raşitizme göre daha siliktir. Raşitizm büyümekte olan iskelette ortaya çıktığı için kemik deformiteleri dikkat çekicidir. Osteomalazide ise kemik ağrıları ve proksimal kas güçsüzlüğü başlıca şikayetlerdir. Osteomalaziyi, direk grafi ile ya da kemik dansitometresi ile osteoporoz ya da osteopeniden ayırmak mümkün değildir. Tek istisnası direk grafide Looser zone görülmesidir. Patogonomik radyolojik bulgu ise Milkman sendromu veya Looser zonları olarak bilinen, daha çok femur boynu ve shaftında, pelvis ve kostalarda görülen radyolusent bantlardır. Çocuklarda raşitizm epifiz plakları kapanmadığı için kolaylıkla saptanabilir. Epifiz plağı metafize doğru genişleme gösterir. Şekil 2.3 femur ve tibiadaki raşitizme bağlı eğriliği; şekil 2.4 ise epifizdeki kabalaşma, fırçalaşma ve kadehleşmeyi göstermektedir (54). Radyolojik bulgular ilk olarak diz ve el bilek büyüme plağında görülür. Metafiz epifiz arası mesafe uzar. Metafizde çanaklaşma, fırçalaşma ve kadehleşme görülür. Kemik dansitesi genel olarak azalmıştır. Korteks incedir (63).



Şekil 2.3: Raşitizmde femur ve tibiada eğrilik (54)



Şekil 2.4: Femur ve tibia epifizinde kabalaşma, fırçalaşma ve kadehleşme (54)

Raşitizimli hastaların başvuru Őikayetleri solunum sistemi ile ilgili yakınmalar, ayakları üzerine basamama, gelişme geriliği, yürüyememe, terleme, iŐtatsızlık ve kilo alamama şeklinde belirlenmiştir. Vitamin D eksikliği iskelet sisteminin tümünde mineralizasyon eksikliği yapar. Raşitizm büyüyen kemiğin hastalığı olduğundan sütçocuklarında bulgular önce kafa kemiklerinde sonra sırası ile göğüs kafesinde ve en son ekstremitelerde ortaya çıkar. Oksipital bölgenin zayıflamasına bağlı olarak pariyetal kemiklerle oksipital kemik birleşme noktalarında raşitik kraniotabes olur; sutür ve fontaneller genişler ve geç kapanır. Osteoid doku artışına bağlı frontal bossing gelişir ve bombe kemikler arasında çökük görülen suturlar ‘Kaput natiforme’ denen baş şeklini oluşturur. Pariyetal ve oksipital kemiklerde düzleşme görülür ve brakisefali gelişir. Çıkık alınla birlikte brakisefali ise dört köşe kafa ‘Kaput quadratum’ olarak tanımlanır. DiŐ gelişimi gecikir, erüpsiyonlar, mine hipoplazisi ve çürükler oluşur. Göğüs kafesinde; kıkırdak kemik birleşme yerlerinde tesbih tanesine benzetilen chapele costal-raşitik rosary adı verilen genişlemeler olur. Bu bulgu bir yaş sonrasında daha belirgindir. Kostalar yumuŐaktır. Diyafragma kaslarının göğüs duvarına yapıştıkları yerlerde inspirasyon sırasında kostaların içeri çekmesine bağlı olarak gelişen horizontal çökme alanına ‘Harrison oluğu’ adı verilir. Bazı ağır vakalarda sternumda ‘pektus karinatus-kuŐ göğüsü’ veya ‘pektus ekskavatus-kunduracı göğüsü’ deformiteleri gelişir. Toraks kaslarındaki zayıflık ve göğüs kafesindeki yumuŐamaya bağlı ventilasyon sorunları ve solunum yolu enfeksiyonları görülür. Ekstremitelerde büyüme plağındaki genişleme, el ve ayak bileklerinin metafiz kısmında inspeksiyon ve palpasyonla fark edilen şiŐ görünüme yol açar. Çocuk ayakta durmaya başlayınca yerçekiminin de etkisi ile tibia ve femurda eğrilikler, genu varum (O bacak), genu valgum (X bacak) ya da genu rekurkavatum (K bacak) deformiteleri oluşur. Kasların çekmesine bağlı da alt ve üst ekstremitelerde kemik deformiteleri oluşabilir. Raşitik çocuklarda pelvis düzleşir (9,62,63).

İskelet sistemi dışındaki bulguları daha çok hipokalsemi ile ilişkilidir. Hipokalsemiye bağlı tetani, konvülziyonlar, laringospazm, miyokardiyopati, kalp yetersizliği ve ölüm görülebilir. Hipokalsemi olmasa bile motor gelişimde gerilik ve hipotoni sık görülür. Hipokromik anemi ve nadiren de Von Jacksch–Luzet sendromu gibi hematolojik bozukluklar da raşitizmde görülebilir. Bu sendromda ciddi anemi,

eritroblastozis, lökositoz, miyelositoz görülür. Ekstramedüller hematopoeze bağlı olarak karaciğer ve dalak büyür. Kemik iliği hipoplaziktir. Bu sendrom sıklıkla D vitamini tedavisi ile iyileşir (9,62,63).

2.1.6.2. D Vitamini Düzeyi ile İlişkili Parametreler

2.1.6.2.1. Parathormon

Paratiroid bezleri, embriyonal hayatta 3. ve 4. faringeal keseciklerden gelişir. PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir ve 11. kromozomdaki gen tarafından kodlanır. Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip olan PTH'nın dolaşımdaki yarı ömrü 1-2 dk'dır. PTH, dolaşımda çeşitli yerlerinden bölünerek fragmanlara ayrılır (36). PTH'nın serumdaki normal konsantrasyonu 15-65 pg/mL'dir (64). PTH referans aralığı için yaş, cinsiyet, menapoz, VKİ gibi çeşitli faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. PTH, siyah bireylerde beyazlara göre, yaşlılarda gençlere göre, obez bireylerde normal kilolulara göre daha yüksektir. Ancak siyahlarda, yaşlılarda ve obez bireylerde D vitamini eksikliği daha sık olması nedeni ile PTH değerleri de bu bireylerde yüksektir. PTH konsantrasyonlarının bu faktörlerle ilişkili olmayıp zaten düşük olan D vitamini düzeylerine sekonder arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle D vitamini düzeyi yeterli olan grupların PTH konsantrasyonları normal kabul edilerek yapılacak çalışmalarla, PTH düzeyini etkileyebilecek değişkenlerin anlaşılmasının mümkün olabileceği vurgulanmaktadır (65).

Parathormonun sentez ve sekresyonu esas olarak dolaşımdaki Ca konsantrasyonu ile kontrol edilir. Hipokalsemi, PTH sentez ve salınımını uyarırken, hiperkalsemi ise PTH sekresyonunu baskılar. Parathormon sekresyonunu etkileyen diğer uyarılar Mg ve katekolaminlerdir. Hipomagnezemi PTH sekresyonunu uyarırken, uzun süreli Mg düşüklüğünde PTH salınımı azalmaktadır. Hipermağnezemi ise PTH sekresyonunu inhibe eder. Erken doğumlarda verilen Mg sülfat infüzyonu, PTH'da baskılanmaya ve hipokalsemiye sebep olur. D vitamini metabolitleri ile de PTH arasında negatif feedback vardır; aktif D vitamini PTH sentezini inhibe eder (39).

PTH hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile başlıca etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir. PTH'nın başlıca görevi ekstrasellüler sıvıda Ca konsantrasyonunu normal seviyede tutmaktır. Fizyolojik konsantrasyonlarda

PTH osteoblastlar üzerine etki ederek kemik mineralizasyonunu uyarır, hipokalsemi varlığında PTH düzeyi artar ve PTH'nın uzun süreli artmış düzeyleri osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunda artışa yol açar. Bu etkisi sonucunda kemikten Ca ve P'un salınımı uyarılır. Bu iki durum birbirinden bağımsız olmaz, kemik rezorpsiyonunda artış, osteoblast aktivitesini stimüle eder ve kemik dönüşümünde artışa sebep olur (36).

Böbrek üzerindeki etkileri; Ca ve Mg reabsorbsiyonunu artırmak, fosfat, bikarbonat ve aminoasit ekskresyonunu artırmaktır. Hiperparatiroidizm, bikarbonat ve aminoasitlerin renal atılımını uyararak kazanılmış Fanconi sendromuna yol açabilir. PTH'nın proksimal tubulustaki en önemli işlevlerinden biri 1- α -hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂ D vitamini sentezini artırmasıdır. PTH, vitamin D metabolizması üzerine etkisiyle ince barsaktan Ca ve fosfatın absorpsiyonunu stimüle eder (36).

Sonuç olarak, PTH'nın kemik, barsak ve böbrek üzerindeki etkileriyle serum Ca düzeyinde artış olur. Teorik olarak kemikten fosfat mobilizasyonunun hızlanması ve barsaktan fosfat absorpsiyonunun artmasına bağlı olarak plazma fosfat düzeyinde de yükselme beklenirken PTH'nın fosfatürük etkisiyle fosfat kaybı, serum fosfat konsantrasyonunda azalmayla sonuçlanır (39).

2.1.6.2.2. Kalsiyum

Kalsiyum kemik yapımı ve kemik metabolizmasında ana görevlere sahiptir. Ca'un %99' u kalsiyum hidroksiapatit olarak kemiklerde ve dişlerde bulunur ve bu dokulara sertlik ve sağlamlık kazandırır. Kemikler, vücuda mekanik destek sağlamasının yanı sıra Ca deposu görevi görür (66). Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve kas kasılması, hücre bölünmesi ve büyümesi, nörotransmitter salınımı, enzimatik reaksiyonlar, koagülasyon gibi çeşitli biyokimyasal olaylarda önemli rol oynar. Plasmadaki Ca; serbest iyonize Ca (%43), proteine bağlı Ca (%47-70) ve P ya da sitratla kompleks halinde (%10) bulunur. Plasmadaki Ca dengesinde kalsiyum algılayan reseptörler (CaAR) ve kalsiotropik hormonlar rol oynar. Bu mekanizmalarla son derece stabil plazma Ca düzeyi sağlanır. Günlük dalgalanmalar 0,1 mg/dL'den azdır (63). Total serum Ca düzeyi 8,6-10,0 mg/dL (2,2-2,5 mmol/L) arasında, iyonize Ca ise 4,64-5,28 mg/dL (1.16-1.32 mmol/L) arasında olmalıdır (67). Albumine Ca bağlanması ph bağımlıdır. Akut alkalozda albümine bağlanma artar ve

serum Ca'unda düşüş olurken, akut asidozda albümine bağlanma azalarak serum Ca düzeyi artar. Plasma albüminindeki her 1gr/dL'lik azalma serum Ca'unda 1 mg/dL'lik düşüşe neden olur. Total Ca miktarı protein düzeyi ile direk ilişkilidir (63).

Vücudun fonksiyonlarını normal olarak yerine getirebilmesi için iyonize Ca'un normal aralıklarda tutulması önemlidir. Ca metabolizması esas olarak PTH ve D vitamini ile düzenlenir. Ca'un kemikten hızlı salınımı iyonize Ca'un serumdaki yeterli seviyesinin sağlanması için önemlidir. Ca bağırsak mukozasından aktif transport ve pasif difüzyon ile emilir. Ca'un aktif transportu D vitamini ve bağırsakta bulunan VDR'ye bağlı olarak gerçekleşir. Vitamin D eksikliğinde kemik metabolizması, Ca'un aktif absorpsiyonunun azalmasına bağlı olarak belirgin bir şekilde etkilenir. İyonize Ca düzeyindeki azalma paratiroid bezlerdeki Ca duyarlı reseptörlerin duyarlanmasına neden olarak PTH sekresyonunun artmasına yol açar. PTH düzeyindeki artış böbrekte 1- α -hidroksilaz enzimini indükler ve vitamin D aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşür. Böylece kemik rezorpsiyonu aktifleşir ve ekstraselüler Ca seviyesi artar. Kalsitriol serum Ca'un düzeyini artırmak için bağırsaklara, böbreklere ve kemiklere etki eder. Ayrıca aktif D vitamini P seviyesini normal seviyede tutmak için bağırsaklara da etki eder. Serum Ca seviyesi yükseldiğinde feedback mekanizması devreye girer ve CaAR inaktif olur ve PTH sekresyonu düşer. Eğer serum Ca düzeyi çok artarsa tiroid bezin parafoliküler hücrelerinden kalsitonin salgılanır ve kemik rezorpsiyonu bloke olarak Ca seviyesi normal sınırlarda tutulur. Ayrıca kalsitriol, kendi reseptörü üzerinden feedback etkiyle PTH salınımını baskılar. Ca atılımı esas olarak idrar ve feçesle olmakla birlikte diğer vücut sıvıları (ter gibi) ile de atılabilir. PTH, üriner Ca atılımının majör belirleyicisidir. Ca alımı azaldığında PTH'daki artış, idrar Ca ekskresyonunun azalmasına neden olur (66). Hipokalsemi tetani, pareteziler, Chovstek-Trousseau belirtisi, grand mal epilepsi, laringeal spazm, nöromuskuler irritabilite, uzun QT aralığı ve aritmi görülebilirken; hiperkalsemi apati, depresyon, bağırsak motilitesinde azalma, konstipasyon ve poliüri görülür (39).

Kalsiyumun ana besin kaynakları süt ve süt ürünleridir. 30 gr beyaz peynirde 148 mg, 100 gr sütte 115 mg, 100 gr yoğurtta 120 mg, 100 gr ayranında 60 mg, anne sütünün 100 ml'sinde 32 mg Ca bulunur. Tablo 2.4'te besinlerdeki Ca miktarı belirtilmiştir (31). Eğer bir besin oksalik asit, fitik asit gibi Ca bağlayan bir bileşene sahip ise Ca açısından yetersiz bir gıdadır. Ispanak, tatlı patates, fasulye oksalik asitten zenginken, tahıl içeren

lifli ürünler, fındık, fasulye, soya fitik asitten zengindir. Ispanak ve sütü beraber tüketince süttten elde edilen Ca'un absorpsiyonu azalır. Yine sodyum ve potasyumdan zengin beslenmek de Ca dengesini etkileyebilir. Yüksek miktarda Na tüketimi idrar Ca atılımını artırır. Kahve ve çay ise hem Ca atılımını artırır hem de absorpsiyonunu azaltır. Alkol tüketimi de Ca absorpsiyonunu azaltan bir diğer faktördür (66). Tablo 2.5'te günlük önerilen kalsiyum miktarları belirtilmiştir.

Tablo 2.4: Gıdaların kalsiyum içerikleri (31)

Kaynak	Kalsiyum (mg)	Kaynak	Kalsiyum (mg)
Anne sütü 100 gr	32 mg	İncir 100gr	35 mg
İnek sütü 100 gr	115 mg	Kuru incir 100 gr	162 mg
Beyaz peynir 100gr	493 mg	Kayısı 100 gr	13 mg
Kaşar peyniri 100 gr	673 mg	Elma 100 gr	6 mg
Yoğurt 100 gr	120 mg	Portakal 100 gr	70 mg
Ayran 100 gr	60 mg	Maydanoz 100 gr	138 mg
Bakla 100 gr	103 mg	Ispanak 100 gr	99 mg
Mercimek 100 gr	35 mg	Marul 100 gr	36 mg
Pirinç 100 gr	3 mg	Dana eti 100 gr	11 mg
Makarna 100 gr	4 mg	Koyun eti 100 gr	10 mg
Fındık 100 gr	114 mg	Tavuk eti 100 gr	6 mg
Ceviz 100 gr	98 mg	Uskumru 100 gr	12 mg

Tablo 2.5: Yaş gruplarına göre alınması gereken kalsiyum referans (miktar/gün) değerleri (66)

Yaş grupları	AI	EAR	RDA	UL
Sütçocuğu				
0-6 ay	200 mg	-	-	1000 mg
6-12 ay	260 mg	-	-	1500 mg
Çocuk				
1-3 yaş	-	500 mg	700 mg	2500 mg
4-8 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
Erkek				
9-13 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
14-18 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
19-30 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
31-50 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
51-70 yaş	-	800 mg	1000 mg	2000 mg
>70 yaş	-	1000 mg	1200 mg	2000 mg
Kadın				
9-13 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
14-18 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
19-30 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
31-50 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
51-70 yaş	-	1000 mg	1200 mg	2000 mg
>70 yaş	-	1000 mg	1200 mg	2000 mg
Hamilelik				
14-18 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
19-30 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
31-50 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
Emzirme				
14-18 yaş	-	1100 mg	1300 mg	3000 mg
19-30 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg
31-50 yaş	-	800 mg	1000 mg	2500 mg

NOT: AI =Yeterli alım; EAR= Tahmini ortalama ihtiyaç; RDA = Tavsiye edilen günlük miktar; UL = Tolere edilebilen üst tüketim seviyesi.

2.1.6.2.3. Fosfor

Vücuttaki fosforun %80' ni kemikte depolanır. Plazmadaki P'un 2/3'ü fosfolipid olarak asitle çözünmez haldedir ve ölçülemez. Asitte çözünür olan kısmın % 10'u proteine bağlıdır. %5'i ise Ca, Na, Mg ile kompleks oluşturur. Geriye kalan filtre edilebilen serbest fosfattır. P hücrelerde plasma membran lipidlerinin, adenozin trifosfat (ATP), DNA ve RNA'nın yapısında bulunur. Ayrıca hücresel işlevlerden protein fosforilasyonu için gerekli birçok protein kinazın ana elementidir. Plazmadaki konsantrasyonu Ca'a göre daha değişkendir. Yaş, diyet ve bazı hormonlarla değişkenlik gösterir. Yaşa göre serum fosfor değerleri Tablo 2.6.'da özetlenmiştir (63).

Tablo 2.6: Yaşa göre serum fosfor değerleri (63)

Yaş	Serum fosfor değeri (mg/dL)
Yenidoğan dönemi	4,3-9,4 mg/dL
1-5 ay	4,8-8,1 mg/dL
6-24 ay	4-6,8 mg/dL
2-3 yaş	3,6-6,5 mg/dL
Prepubertal çocuk	3,6-5,6 mg/dL
Puberte	3,3-6 mg/dL
Puberte sonrası	2,5-4,3 mg/dL

Optimal hücresel fonksiyonlar için serum P'u normal sınırlarda olmalıdır. Serum P konsantrasyonu başta böbreklerin reabsorpsiyonu olmak üzere birçok şeyden etkilenebilir. Reabsorpsiyonun %80'i proksimal tübülden sodyum fosfat (Na-PO₄) ko-transporter (NPT2) aracılığı ile olur. PTH, renal fosfat reabsorpsiyonunun esas düzenleyicisidir. P'un ekstraselüler kompartımandan intraselüler kompartımana geçişi, azalmış gastrointestinal absorpsiyon ve idrar ile kaybında artış hipofosfateminin gelişmesinde rol oynar. Hipofosfatemi rabdomiyoliz, solunum depresyonu, hemoliz ve sol ventrikül disfonksiyonuna sebep olabilir (68).

Yemeklerden sonra P hızla absorbe olur ve hormonal mekanizmalar P'u normal sınırlarda tutmak için hızla devreye girerler. Hem PTH hem de FGF-23, postprandial

dönemde artan serum P'unu böbrekler üzerinden dengede tutmaya çalışırlar. Ancak artan FGF-23 ve PTH spesifik hücre tiplerinde zararlı etkilere yol açarak kanser, obezite ve hipertansiyon gibi hastalıklara sebep olabilir (69). FGF-23, esas olarak osteoblast ve osteoklastlardan salgılanmakta ve NPT2 aktivitesini inhibe etmektedir. NPT2, Na-PO₄ kotransportuna neden olmakta ve P geri emilimini sağlamaktadır. FGF-23 aynı zamanda 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24-hidroksilaz enzimini aktive ederek, 1,25(OH)₂D'nin inaktif formu olan 24,25 hidroksivitamin D'ye dönüşümünü uyarmaktadır (22,36).

Büyük oranda kemikte depolanmış olan P'un kemikten serbestleşmesi Ca ile aynı hormonlar aracılığı ile olur. Kalsitriol ve PTH bu salınımı artırırken, tirokalsitonin karşıt etkide bulunur. Plasma P düzeyindeki düşüşler, renal kalsitriol sentezini artırarak bağırsaklardan P reabsorpsiyonunu artırır. Bunu PTH sekresyonundaki baskılanma ile böbrekten P klirensinin azalması, Ca klirensinin artması izler. Plazma fosfat düzeyindeki ani artışlar hipokalsemi ile sonuçlanırken Ca'daki ani değişiklikler fosfat üzerinde aynı değişikliği yapmaz (63,70).

2.1.6.2.4. Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfatazın dokuya spesifik olmayan, bağırsak, plasenta ve germ hücre olmak üzere 4 ana kaynağı vardır. Dokuya spesifik olmayan tipi karaciğer, kemik ve böbrek olmak üzere bir çok dokuda üretilir. Dokuya spesifik olmayan ALP; hipertrofik kondrositlerde, osteoblastlarda, odontoblastlarda üretilir. ALP'nin kemik mineralizasyonundaki en önemli görevi inorganik pirofosfatı hidrolize ederek inorganik fosfat oluşturmasıdır. İnorganik fosfat ile pirofosfat arasındaki denge kemik mineralizasyonunda önemlidir. İnorganik pirofosfat, nükleotit trifosfatlardan oluşur ve hidroksiapatit oluşumunu inhibe eder (71,72). ALP'deki patolojik artışların en sık sebebi kemik ve karaciğer hastalıklarıdır ve dolaşımdaki ALP yarı ömrü 1 haftadır (73). Raşitizmde serum ALP seviyesi artar. Bu artış hastalığın ağırlığına göre değişmektedir. Rutin olarak ALP izoenzimlerine bakmak yerine serum total ALP düzeyi bakılır. Genel olarak ALP kemik yapımının yani osteoblastik aktivitenin göstergesidir. ALP düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilir. Büyümenin hızlı olduğu yenidoğan ve adolesan dönemlerinde fizyolojik olarak yüksektir (71,72). ALP'nin normal değerleri

sütçocuğunda 150-420 U/L, 2-10 yaş arasında 100-320 U/L, adolesan erkekte 100-390 U/L, adolesan kadında 100-320 U/L, erişkinde 30-120 U/L'dir (67).

İzole ALP yüksekliği ile seyreden 'selim geçici hiperfosfatazemi' olarak isimlendirilen durumda ALP düzeyi normalin 3-50 katı yüksekliğindedir. Klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer ve kemik ile ilgili bir bulgu yoktur. Alkalen fosfataz düzeyleri yaklaşık 2-6 ay içerisinde normale döner (74).

2.1.6.3. D Vitaminin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

D vitamininin iskelet sağlığının korunması ve mineral homeostazını sağlamak gibi bilinen etkileri yanında son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar antienflamatuar, immünmodulatuar ve antineoplastik özelliklerini ortaya koymuştur. Vasküler düz kas, endotel, kalp kası, kolon, bağışıklık hücreleri, pankreas, hipokampus, prostat, meme, gonadlar ve cilt gibi pek çok klasik hedef organ dışında da VDR bulunmaktadır. VDR, D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminine yanıt vermektedir (23,62). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH)D vitaminini 1,25(OH)₂D vitaminine dönüştüren 1 alfa hidroksilaz enzimi eksprese olmaktadır. Sonuçta D vitamini iskelet sistemi dışında pek çok dokunun fonksiyonunda önemli bir prohormondur. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda D vitamini ile tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus, kolorektal, meme ve prostat kanserleri, multipl skleroz (MS), Alzhemier, demans, psöriyazis, enflamatuar bağırsak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riskinde artış ve bu kanserlere bağlı mortaliteler yüksektir. D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, MS, diyabet sıklığı artmıştır. D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artış gözlemlenmiştir. 1,25(OH)₂D vitamini renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokard kontraktilitesini artırır (6,62). 1,25(OH)₂D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptoz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler. 1,25(OH)₂D vitamini güçlü bir immünmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tuberkülozise maruziyeti VDR ve 1- α -hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂D

üretimi mikobakteriyum tuberkülozis ve diğer enfeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathelisidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (62). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamini yetersizliğini önleme ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyurmanın, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (75,76).

2.1.6.3.1. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Vitamin D'nin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi üzerine etkili olabilecek birkaç mekanizma ortaya koyulmuştur. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D düzeyi düşük olan erişkinlerde major kardiyovasküler hastalık oranı, vitamin D düzeyi normal olan bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (77). Vitamin D eksikliğinin tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi sıklığında önemli derecede artış ile ilişkili olduğu, ayrıca koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği, inme ve total mortalite oranlarına önemli derecede artırıcı rolü olduğu bulunmuştur. Metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve sistemik hipertansiyon gibi faktörler kardiyovasküler hastalıkların sıklığını artıran önemli risk faktörleridir ve artan sayıda çalışma vitamin D ile bu faktörler arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (78,79). Ekvatordan uzaklaştıkça hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı da bilinmektedir (80).

VDR ve 1- α -hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında da bulunur. VDR ve 1- α -hidroksilazdan yoksun, normal Ca düzeyine sahip farelerde artmış kontraktilite ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara bağlı miyokard hipertrofisi ve artmış renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gösterilmiştir (81). RAAS, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda majör bir rol oynar. Vitamin D, RAAS'ın regülasyonunda rol sahibidir ve vitamin D eksikliği RAAS up-regülasyonuna ve düz kas ve sol ventrikül hücrelerinde hipertrofiye neden olur. İnsanlarda 1,25(OH)₂ D, RAAS'ı inhibe ederek kan basıncını düşürebilir (82).

Kronik vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Bu durum zararlı kardiyovasküler etkilere aracılık edebilir. Artmış PTH düzeyleri arteriyel kan basıncında ve miyokardiyal kontraktilitede artışa neden olur. Bu apoptoza, fibroza, vasküler düz kas hücrelerinde ve sol ventrikülde hipertrofiye neden olur. Vitamin D

eksikliği ve artmış PTH aynı zamanda mitral anüler kalsifikasyon, valvüler skleroz, kalsifikasyon ve hatta miyokardiyal kalsifikasyona neden olur (80,82).

Vasküler düz kas hücre proliferasyonunun ve migrasyonunun azaltılarak düzenlenmesi, endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen enflamasyonun süpresyonu gibi antiaterosklerotik etkileri olan vitamin D'nin kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında önemli rolü vardır (80).

2.1.6.3.2. D Vitamini, Diyabet ve Obezite

Diyabet en sık görülen endokrin hastalıklardan biri olup, farklı formlara ve multifaktöryel etiyolojiye sahiptir. Diyabetin en sık görülen formu tip 2 diyabetir. Tip 2 diyabetin sıklığı obezitedeki artışa paralel olarak hem erişkinlerde hem de çocukluk yaş grubunda, özellikle adolesanlarda artmış ve çok önemli bir sağlık sorunu halini almıştır. Tip 1 diyabet temelinde yatan en önemli unsur pankreas beta hücrelerinin otoimmün hasarı ve buna sekonder gelişen insülin eksikliğidir. Tip 2 diyabet patogenezinde insülin yapımındaki yetersizlik yanında insülin direnci de önemli rol oynar ve klinik bulgular insülin yapımı ve insülin direnci arasındaki değişen dengenin göstergesi olarak farklılık gösterir (83).

Son yıllarda ortaya çıkan yeni bulgular, vitamin D'nin, tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet etiyolojisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Vitamin D'nin hiperglisemi üzerine olan potansiyel etkisi 3 farklı yolla olur. Bunlar insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı ve sistemik enflamasyondur. Vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerine olan direk etkisi, pankreatik β hücrelerinde VDR aktivasyonu ile olur (84,85). Mohr ve arkadaşlarının 1990-94 yılları arasında dünyanın 51 bölgesinde 14 yaş altı çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışma, tip 1 diyabet insidansının yüksek UVB ışınları alan bölgelerde sifıra yaklaştığını göstermiştir (86). Aktif D vitamininin beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücrelerini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda bulgular vardır (80).

Tip 2 diyabet en sık, serbest yağ asitleri ve proenflamatuar sitokinlerinde artış olan obez ve sedanter bireylerde görülmektedir. Obezite, tip 2 diyabet için en önemli risk faktörüdür. Obezite sıklıkla D vitamini eksikliği ile birarada görülür. Adipoz doku

kitlesi ile serum 25(OH)D seviyesi arasında ters orantı, serum paratiroid hormon düzeyi arasında ise doğru orantı vardır. Bu bağlantı, yağ dokusunun vitamin D depolamadaki büyük kapasitesi ve D vitamininin biyoyararlanımını azaltması ile açıklanabilir. Artmış PTH düzeyi ve azalmış 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D, adipositlerde hücre içi Ca düzeyini artırabilir. Yağ hücresi içine Ca geçişinin arttığı durumlarda lipogenezin uyarıldığı ve lipolizisin azaldığı gösterilmiştir. Hücre içi yoğunluğu artan Ca yağ hücrelerinde serbest yağ asit sentetazı aktive ederek lipogenezin uyarır; lipolizisi baskılar ve yağ dokusunda trigliserid birikimine neden olur. D vitamini yağ hücresinde yağ asit sentetazı ve gliserol 3 fosfat dehidrogenazı aktive eder, isoprotenolün stimüle ettiği lipolizi inhibe eder (87,88). Vitamin D eksikliğine bağlı PTH'nın yükselmesi obeziteyi artırıcı bir başka nedendir. PTH, 1 α hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D sentezini ve hücre içine Ca girişini artırması yanısıra kas hücrelerinde lipit oksidasyonunu da baskılar. Sonuçta daha fazla kilo almaya eğilim oluşabilir. Bu nedenle vitamin D eksikliğinin obezite oluşumuna katkıda mı bulunduğu, yoksa obezitenin bir sonucu mu olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Vitamin D yağda eriyen bir molekül olduğundan, obezlerde yağ dokusunda tutulup dolaşımdan çekilmiş olabilir ve aslında vücutta yeterli miktarda olmasına rağmen serum düzeyi düşük olarak ölçülebilir. Obez insanların ev dışı ortamlara daha az çıktıkları ve daha az aktif oldukları için güneş ışınları ile yeterince karşılaşmadıkları düşünülebilir, ancak bu bulguyu destekleyecek yeterli çalışma yoktur. Her obez için vitamin D 'den fakir ve kötü beslenme alışkanlıklarının olduğu da söylenemez (89).

2.1.6.3.3. D vitamini ve immün sistem

D vitamininin Ca homeostazı ve kemik metabolizması dışında hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immünmodülasyonu içine alan birçok biyolojik etkileri vardır. Bu etkileri D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin VDR ile bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin transkripsiyonlarını regüle ederek gösterir. Bu etkilerinin ortaya çıkması ile D vitamininin alerjik, otoimmün ve enfeksiyon hastalıklarıyla ilişkisi olduğu anlaşılmıştır (6). VDR, özellikle olgunlaşmamış sitotoksik T lenfositler olmak üzere diğer T lenfositlerde ve makrofajlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur (90). 1,25(OH)₂D antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkilerinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü olan

sitozin-sitozin-adenozin-adenozin-timidin (CCAAT) arttırıcı bağlayıcı proteini (C/EBP β) indükler. C/EBP β 'nin indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar (22). Kemotaksi ve fagositoz kapasitesini artırmasının yanında vitamin D, defensin ve katherisidin gibi antimikrobiyal peptitlerin transkripsiyonunu aktive eder (91). Katherisidin, fagolizozom füzyonunu indükleyerek mikobakterium tuberkülozis gibi birçok bakterinin öldürülmesini sağlar. Düşük vitamin D düzeylerinin artmış tüberküloz riski ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (92). Antijen sunan hücrelerden dendritik hücreler de D vitamininin etkisi altındadır ve dendritik hücrelerin fonksiyon ve morfolojisini değiştirir, MHC class 2 sayısını azaltır, antijen sunumunu azaltır. Böylece IL12 sekresyonu azalırken, IL10 salınımı artar. Kalsitriol IL2, IL17 ve monositlerdeki toll like reseptörleri azaltır. D vitamini CD4 T hücreleri T regülatör (Treg) hücrelere dönüşümünü pozitif yönde etkiler. T regülatör hücreler self toleransın idamesini sağlar. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur, Th1 üzerine blok etkisi kalkar ve otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (91). Yine çocuklarda yapılan bir çalışmada vitamin D'nin beklenen zorlu vital kapasite (FVC) ile pozitif ilişkili olduğu, yüksek vitamin D düzeyinin de iyi kontrollü astımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin çocuklarda düşük akciğer fonksiyonu ve egzersiz ile indüklenen havayolu duyarlılığında artış ile ilişkisi gösterilmiştir (93). Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve farklılaşmamış bağ dokusu hastalıkları gibi immün sistem ilişkili romatizmal hastalıklar da düşük vitamin D düzeyleri ile karakterizedir ve bu sıklıkla hastalık şiddeti ile bağlantılıdır. Bundan ötürü de kronik romatizmal hastalığı olan erişkinlerde ve çocuklarda D vitamini eksikliği mutlaka düzeltilmelidir (94).

2.1.6.3.4. Hücre proliferasyonu ve Kanser üzerindeki etkileri

Aktif D vitamini birçok malign hücre serisinde büyümeyi durdurur. Bunlar arasında kolon, rektal, mide, meme, prostat, akciğer, pankreas, karaciğer, böbrek, miyeloma gibi kanserler yer alır (95). Gionannuci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vitamin D düzeylerinde 10 mg/mL'lik yükselmenin kanser insidansını %17, mortalitesini %29 oranında düşürdüğü gösterilmiştir (96). Ayrıca aktif D vitamini, cisplatin, karboplatin,

gemsitabin, doksorubisin, 5-fluourasil ve hidroksiüre gibi bazı ilaçların antitümör etkilerini artırdığı gibi iradyasyonun da sitotoksik etkilerini artırır (97).

Antitümör aktivite için ileri sürülen mekanizmalar arasında, D vitamininin antiproliferatif ve apopitotik etkileri, hücre siklusu durdurulması, p27'nin indüksiyonu, p73, p38, mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) ekspresyonu ve kaspazların yıkılması bulunur (98).

Aktif D vitamini aynı zamanda güçlü antiinflamatuvar ve antianjiyogenik etkilere sahiptir. Bu nedenle tümörün anjiyogenezisini, invazyonunu ve metastazını engeller. Vitamin D vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) sekresyonunu inhibe eder ve endotelin 1 (ET-1) ile glukoz transporter 1 (Glut-1)'in ekspresyonunu azaltır. VEGF, ET-1 ve Glut-1 anjiyogenezde çok önemlidir (99).

Siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri, siklin/CDK kompleksinin aktivitesini düzenler. Vitamin D verildikten sonra, CDK inhibitörlerinden p21 ve p27'nin ekspresyonu artar. CDK inhibitörleri siklin/CDK kompleksini inaktif hale getirerek hücre bölünmesini durdurur. 1,25(OH)₂ D aracılı hücre döngüsünün G0/G1 evresinde durdurulması meme kanserlerinde görülmüştür (98).

Hücre tipine bağlı olarak, antiapopitotik faktörlerin (Bcl1-2, Bcl-X1) ekspresyonunu azaltır ve proapopitotik eşdeğerlerini (Bax, Bak) artırır ve hücreleri apopitoza uğratar. 1,25(OH)₂D'nin meme kanserinde ve lösemide Bcl2 ekspresyonunu azalttığı, prostat kanseri, kolorektal kanserlerde Bax ve Bak ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (38).

D vitamini kanser hücrelerinin göç etme ve invazyon yapma kapasitesini azalttığı gibi kanser hücrelerinin endotel hücrelerine yapışmasını engeller. Ayrıca proteazlar üzerine etki ederek metastazları önleyici etki de gösterir (99).

2.1.6.3.5. D Vitamini ve Beyin Dokusu

Vitamin D'nin sinir sisteminde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede farklı rollere sahip olduğu ve nörotrofik, nöroprotektif etki gösterdiği bulunmuştur. Beyin dokusu üstünde önemli etkilerinin bulunması ve nörolojik hastalıklarla yakın ilişkisinin saptanmasıyla son zamanlarda D

vitaminin bir nörosteroid olarak sınıflandırılması savunularak, beyinde farklı işlevleri çalışılmaya başlanmıştır (75).

İnsan beyin omurilik sıvısında, D vitamininin ana metabolitleri olan 25(OH)D vitamini, 1,25(OH)₂D ve 24,25(OH)₂D vitamini bulunur (100). Merkezi sinir sisteminde (MSS) D vitamini metabolitlerinin kaynağına yönelik iki farklı yol vardır. D vitamini metabolitleri, kan beyin bariyerini geçerek MSS'de D vitamini metabolitlerinin ana kaynağını oluşturur. Bunun dışında beyinde 1- α -hidroksilaz ve 24- α -hidroksilaz enzimleri sayesinde 1,25(OH)₂D ve 24,25(OH)₂D sentezi lokal olarak gerçekleşir. VDR; nöronlarda ve glial hücrelerde (mikroglia, astrosit, oligodendrosit), kortekste (temporal, pariyetal, frontal bölgede), gri maddede (talamus, bazal ganglionlar, hipotalamus, hipokampus, amigdala), serebellumda (granüler ve purkinje hücre tabakasında), beyin sapında, spinal kordda (ön boynuz hücreleri), ventriküllerde (koroid pleksus, ependimal hücreler), periferik sinirlerde ve Schwann hücrelerinde bulunur (101).

1,25(OH)₂D'nin nöron büyüme faktörü (NBF) üretimini artırdığı saptanmış, buna göre D vitamininin kortikal beyin dokusu gelişimi için oldukça önemli olduğu sonucuna varılmıştır (102). Sinir hücrelerinde hücre içi serbest Ca artışının beyin dokusu için nörotoksik olduğu bilinmektedir. D vitamini, parvalbumin ve kalbindin gibi hücre içi Ca bağlayıcı proteinlerin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak hücre içi serbest Ca düzeyini dengelemekte ve böylece sinir hücresini serbest Ca düzeyindeki artışa bağlı nörotoksiteden korumuş olmaktadır (103). 1,25(OH)₂D'nin sinir hücrelerinde antioksidan düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Aktif D vitamini embriyonik astrositlerde gamma-glutamil transpeptidaz enzimini inhibe ederek glutatyon konsantrasyonunda artışa neden olur (104).

Vitamin D'nin MS'de hastalığın seyrini hafiflettiğine dair net bir görüş yoktur. Fakat bu hipotezi destekleyen çalışmalar mevcuttur. 25(OH)D vitamini düzeyi düşük adolesanlarda yüksek MS insidansı saptanmıştır (105). MS ekvatoryal bölgelerde daha az sıklıkta görülürken, ekvatoran uzaklaştıkça MS prevalansı artar. MS sıklığı ile güneş ışınlarına maruz kalma süresi arasında ters bir orantı vardır. MS hastalarında görülen kemik kitle indeksi düşüklüğü bu hastaların kullandığı steroid ve immobilizasyona bağlanmakla birlikte bu hastaların serum 1,25(OH)₂D seviyeleri de düşük bulunmuştur. Vitamin D eksikliğinin de bu sürece katkıda bulunabileceği ve bu

hastalarda D vitamini tedavisinin önem kazanabileceği vurgulanmıştır (106). Kimball ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada da 12 hastaya günde 1000 µg vitamin D 28 hafta boyunca verildiğinde her bir hastada kontrast tutan lezyon sayısının azaldığı gösterilmiştir (107).

Yapılan araştırmalarda beyinde özellikle substantia nigra bölgesinde dopamin nöronlarında VDR'nin yoğun ekspresyonunun artması ve VDR polimorfizmlerinin etkisiyle, D vitamini eksikliğinin Parkinson hastalarında sık görülmesi nedeniyle, Parkinson gelişiminde vitamin D eksikliğinin rolü olabileceği öne sürülmüştür (108,109). VDR'nin beyinde yaygın olması ve 1,25(OH)₂D'nin nöroprotektif etkisinin olduğunun bulunması, D vitamini eksikliğinin Alzheimer hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalığının oluşmasında da rolü olabileceğini düşündürmektedir (109).

2.1.6.3.6. D Vitamininin Diğer Etkileri

Uzun yıllardır vitamin D'nin temel rolünün Ca ve P metabolizmasının regülasyonu olduğu düşünülürken, VDR'nin birçok dokuda saptanmasıyla vitamin D'nin etkilerinin sadece kemik dokusuyla sınırlı olmadığı gösterilmiştir. D vitamini hakkında birçok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır.

Vitamin D psöriyazis, vitiligo ve morfea tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Psöriyazis, epidermisteki keratinositlerin diferansiyasyonunda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize ve Th1 ve Th17 hücrelerinin yönlendirdiği immün aracılıklı kronik bir hastalıktır. Tedavide aktif D vitamininin T hücreler üzerinden enflamasyonu önleyici etkisinin yanı sıra keratinositlerde proliferasyonu inhibe edici ve diferansiyasyonu uyarıcı etkisi de rol oynar. Ayrıca vitamin D'nin, VDR bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini uyardığı gösterilmiş, böylece vitiligoda da kullanım yeri bulmuştur. Kalsipotriol gibi vitamin D3 analogları melanositlere bozulmuş Ca girişini düzelterek Ca⁺⁺ dengesini sağlarlar. Yine kalsipotriolun sklerodermalı hastalar ve sağlıklı insanların derisinden elde edilen fibroblastlarda direkt etkiyle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiği saptanmış ve sklerodermada da tedaviye girmiştir (110,111).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D ile menstrüel siklus, in vitro fertilizasyon başarısı, serum testosteron düzeyleri gibi genitoüriner sistemle arasında

ilişki gösterilmektedir. Toplum bazlı çalışmalarda serum vitamin D düzeyi normal olan erkeklerde vitamin D düzeyi düşük olanlara göre fertilité oranının daha yüksek olduğu, vitamin D düzeyi düşük olan kadınlarda menstrüel semptomların daha şiddetli olduğu, vitamin D eksikliğinde vajinal enfeksiyon sıklığının arttığı, vitamin D düzeyi düşük erkeklerde serum testosteron düzeylerinin düşük olduğu ve vitamin D tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir (112,113). Jensen ve arkadaşları 300 erkeğin semen kaliteleri ile serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmış ve sperm motilitesi ile serum D vitamini düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. Aynı çalışmada 40 erkekte toplanan semen örneklerine D vitamini eklenmiş ve sperm motilitesi, intrasellüler Ca ve akrozom reaksiyonunun arttığını gözlemlemişlerdir. Günümüzde özellikle erkeklerde infertilitenin nedenleri çok büyük oranda açıklanamamaktadır. Bu nedenle D vitamininin fertilitédeki rolünü ortaya koymak büyük önem arz etmektedir (114).

Çeşitli çalışmalar düşük vitamin D düzeyleri ve depresyon arasında da bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Obez ve aşırı kilolu 441 Norveçli kişide yürütölen bir çalışmada serum 25(OH)D vitamini düzeyleri düşük olanların depresyona girme olasılığı daha fazla bulunmuştur. Bu kişilere plasebo ya da 2 ayrı yüksek doz D vitamini (haftada bir 20 000 veya 40 000 IU) verilmesinden 1 yıl sonraki izlemlerinde vitamin alan gruplarda depresyon düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (115,116).

2.1.7. D Vitamini Düzeyleri

D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂D vitamini ve 25(OH)D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum 25(OH)D vitamini dolaşımında bulunan majör metabolit olup, 1,25(OH)₂D ise vitamin D'nin etkilerinden sorumlu olan aktif formudur. 25(OH)D'nin kan düzeyi, 1,25(OH)₂D'ye göre neredeyse 1000 kat daha fazladır. Serum 25(OH)D vitamini düzeyi tiroid hormonları, antikonvülzan ilaçlar, kolestiramin, orlistat gibi ilaçlarla azalır. 1,25(OH)₂D düzeyi direkt olarak Ca, P ve immobiliteden etkilenir. Serum 1,25(OH)₂D düzeyi PTH, prolaktin, östradiol, testosteron, prostoglandinler, bifosfonatlarla artarken; kortikosteroidler, fosfatonin, ketakonazol, heparin ve tiazidlerle azalır. 25(OH)D vitamininin yarı ömrü yaklaşık 25 gün olup kandaki düzeyi daha stabildir. Diyetten ya da yaşam şeklinden direk olarak etkilenmez. Vücudun D vitamini havuzu hakkında en

iyi bilgi veren parametredir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yarılanma ömrü yaklaşık olarak 7 saat olup, plazmada 20-60 pg/ml düzeyinde bulunur. Bu nedenle aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ olmasına rağmen, D vitamini eksikliklerini değerlendirmede en iyi parametre kanda $25(\text{OH})\text{D}$ vitamini ölçümüdür. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyesi endokrin sistem tarafından sıkı kontrol altında olduğundan eksiklik durumlarında normal hatta yüksek olabilir. Dolaşan kan düzeyi $25(\text{OH})\text{D}$ vitaminine göre çok daha düşüktür; bu nedenle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanımı önerilmez. Böbrekte $1-\alpha$ -hidroksilasyon bozukluğundan şüphelenilmediği sürece $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyesine bakmaya gerek yoktur. Eğer hastada kronik böbrek yetersizliği veya vitamin D bağımlı raşitizm tip 1 varsa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyesine bakılabilir (42). Hastada D vitamini yetersizliği varsa bağırsaktan Ca emilimi azalır. Buna bağlı olarak iyonize Ca düzeyi azalınca, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak $1-\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi artar ve böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten Ca geri emilimi ve kemikten Ca mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (117).

$25(\text{OH})\text{D}$ düzeyini ölçmek için kullanılan test hem D2 hem de D3 düzeyini ölçme kapasitesinde olmalıdır. $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi ölçümü için ilk kullanılan ölçüm 1971'de bildirilen VDBP'nin bağlayıcı olduğu kompetitif protein bağlama yöntemidir. Yöntemin avantajı VDBP'nin $25(\text{OH})\text{D}_2$ ile $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü eşit olarak tanınmasıdır. Yöntemin kısıtlılığı ise diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaması ve 10 gün gibi uzun inkübasyon süresinin olmasıdır. 1977'de Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) geliştirilmiştir. Bu yöntemde UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. İnterferans veren lipitleri ve D vitamini metabolitlerini uzaklaştırması $25(\text{OH})\text{D}_2$ ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ü ölçebilmesi en önemli avantajıdır. Likit kromatografi tandem mass spektrometre yöntemi diğer bir yöntemdir. $25(\text{OH})\text{D}_2$ ve $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitaminlerinin serum veya plazmada ekstraksiyondan sonra kantitatif olarak ölçülmesine dayanır. HPLC ve likit kromatografi tandem mass spektrometre total D vitamini ölçmek için kullanılan testler içerisinde altın standart olan testlerdir. Bunların dışında vitamin D düzeyini ölçmek için $25(\text{OH})\text{D}'$ ye karşı monoklonal antikorların kullanıldığı radyoimmünassay (RIA) ölçümler ve kemiluminesan protein bağlama ölçümü de bulunur. RIA uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ile koreledir. Vitamin D2 ve D3'ü eşit oranda tanımakla beraber diğer polar vitamin D metabolitlerini de

kapsamaktadır. Bu nedenle 25(OH)D ölçümleri %10-20 fazla bulunmaktadır. Kemiluminesans yöntemi 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ için eşit oranda spesifiktir. Ancak bu yöntemin de maaliyeti yüksektir (118,119,120).

D vitamininin optimal düzeyi için net bir görüş yoktur. PTH ve Ca arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak, Ca emiliminin en fazla olduğu serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmaya göre 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/mL'ye ulaştığında PTH düzeyi plato oluşturur. Ancak 25(OH)D vitamini düzeyi çok düşük olsa da PTH düzeyi artmayabilir (121,122,123). Touvier ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada PTH üst limitinin yaklaşık 45 ng/mL olduğu ve eğer 65 ng/mL üst limit olarak alınırsa D vitamini eksikliği olan bireylerin atlanabileceği vurgulanmıştır (124). Tam tersine 25(OH)D vitamini 30 ng/mL üstünde olmasına karşın hiperparatiroidi görülebilir, çünkü hipokalsemi, hipomagnezemi ve katekolaminler de PTH düzeyini artırabilir (39,122).

Vitamin D düzeyi nmol/L veya ng/mL olarak ifade edilir. Vitamin D düzeyini nmol/L'ye çevirmek için ng/mL değerini 2,496 ile çarpmak gerekir (122). Amerikan Endokrin Topluluğu'na göre serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/mL ve altı (50 nmol/L) olması eksiklik, 21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) arası yetersizlik, 30 ng/mL ve üstünde olması normal, >150 ng/mL olması intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (7,61,119). Raşitizm veya osteomalaziye sebep olan D vitamini düzeyi < 10 ng/mL (25 nmol/L)'dir ve ciddi D vitamini eksikliği olarak isimlendirilir. 10-16 ng/mL (25-40 nmol/L) arasındaki konsantrasyonlar PTH'nın hafif yükselmesine sebep olan düzeylerdir ve marjinal D vitamini eksikliği olarak isimlendirilir (8,125). Başka bir sınıflandırmaya göre vitamin D düzeyi 10-20 ng/mL(25-50 nmol/L) hafif eksiklik, 5-10 ng/mL (12.5-25.0 nmol/L) arasında olması orta, 5 ng/mL (<12.5 nmol/L)'nin altı ağır eksiklik olarak ayrılır (126,127). Bu tanıma göre dünyada bir milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmanın sonuçlarına göre, Avrupa'da ve ABD'deki yaşlı erkek ve kadınların %40-%100'ünde vitamin D eksikliği mevcuttur. Güneşli ülkelerde yapılan çalışmalarda da vitamin D eksikliğine sık rastlanmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda yapılan bu çalışmalarda, olguların %30-%50'sinde vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olduğu gösterilmiştir (7,128,129).

Osteoporoz nedeni ile medikal tedavi alan postmenapozal kadınların %50'sinden fazlasında D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altındadır (7,123). Yine son yıllarda gebeler ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda %80'e varan oranlarda D vitamini yetersizliği bildirilmektedir. Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı, örtünme ve yaşam tarzı nedeni ile yetersiz güneş ışığı alma gibi nedenlerle ortaya çıkan maternal D vitamini yetersizliği, ülkemizde erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği sıklığının artmasına yol açan önemli bir sorundur. Bu nedenle yenidoğan döneminden itibaren D vitamini desteği önem kazanmaktadır (4). Vitamin D eksikliği yaşlılarda, erişkinlerde ve gençlikte de önemli ve sık görülen bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kaehler ve arkadaşlarının Avusturya'da yaptığı bir çalışmada sağlık sektöründe çalışan sağlıklı genç kadınların %89,3'ünde vitamin D yetersizliği saptanmıştır (130). Yine Boston'da yapılan bir çalışmada 307 sağlıklı adolesan D vitamin eksikliği açısından incelenmiş ve 129 (% 42) adolesanda D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında bulunmuştur (2).

2.1.8. Vitamin D Tedavisi

Maternal vitamin D plasentayı geçerek, özellikle de 3. trimesterde, fetal vitamin D depolarını oluşturur. Yenidoğanın yeterli vitamin D deposu ile doğması ve gebelikte kemik sağlığının korunması için annenin gebelik süresince yeterli vitamin D desteği alması gerekmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde uygulanan günlük 400 IU D vitamini takviyesinin anne ve dolayısı ile yenidoğandaki D vitamini düzeyini istenen düzeyde tutmakta yetersiz olduğuna dair çalışmalar vardır. Emziren kadınlara 4000 IU günlük D vitamini verilmesi 25(OH)D düzeyini 30 ng/mL üzerinde tutmakla beraber bebeğin gereksinimlerini karşılamak için anne sütüne de geçer. Ancak 4000 IU/gün tolere edilebilen üst sınırdır (7,131). 2011 yılında, Institute of Medicine, Food and Nutrition Board ve Amerikan Endokrin Topluluğu gebe ve emziren kadınlarda 600 IU/gün vitamin D desteği yapılmasını önermiştir (66). Ancak eksiklik durumunda D vitamini düzeyini 30 ng/mL'nin üstünde tutmak için ihtiyacın 1500-2000 IU/gün'e çıkarılması gerektiği de vurgulanmaktadır (61).

Anne sütündeki vitamin D düzeyi, vitamin D depoları normal olan annelerin sütünde dahi düşüktür. Bu nedenle AAP ve Avrupa Pediyatrik Endokrin Topluluğu sadece anne sütü ile beslenen sütçocuklarına, tüm sağlıklı çocuk ve adolesanlara 400

IU/gün vitamin D desteği verilmesini önermektedir (5,27). Obez, antiepileptik kullanan, glukokortikoid alan, anti-HIV tedavisi gören ve kronik malabsorbsiyonu olan çocuklarda ise vitamin D düzeyini normal seviyede tutmak için daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Bu sebeple bu çocuklarda vitamin D durumunun 25(OH)D vitamini, PTH düzeyi, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile değerlendirilmesi ve destek tedavi verilenlerde vitamin D düzeyinin 3 ay ara ile kontrol edilmesinin uygun olacağı vurgulanmaktadır (5). Institute of Medicine ve Amerikan Endokrin Topluluğu ise kemik sağlığını güçlendirmek için sütçocuğuna 400 IU/gün, çocuklar ve erişkinler için 600 IU/gün D vitamini önermektedir (61,66). Eksiklik durumunda ise D vitamini düzeyini 30 ng/mL'nin üstünde tutabilmek için günlük en az 1000 IU D vitamini takviyesi önerilmektedir (61). Yeterli güneşlenme sağlanamazsa çocuklar ve erişkinlerin günlük ihtiyacı 800-1000 IU/güne kadar çıkmaktadır. Vitamin D eksikliği olan çocuklar raşitizmden korunmak için agresif olarak tedavi edilmelidir. Vitamin D eksikliğini düzeltmek için 8 hafta boyunca haftada bir 50.000 IU D vitamini tedavisi verilmesi, ardından D vitamini düzeyi normal düzeye gelinceye kadar 2-4 haftada bir 50.000 IU ile devam edilmesi önerilmektedir (7,61). Alternatif olarak günlük 1000-3000 IU vitamin D tedavisi etkili bir tedavi seçeneğidir. Her 3 ayda bir 100.000 IU vitamin D verilmesi 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL üzerinde olmasını sağlar ve kırık riskini azaltır (7). Stoss tedavisinde 150.000-600.000 IU dozundaki D vitamini tek doz veya 2-6 doza bölünerek 24 saat içinde oral veya emilim problemi olanlarda parenteral olarak verilir. 150-300.000 IU D vitamini dozu en etkin ve güvenli hücum dozu olarak verilmektedir. Bu tedavilerden 3 ay sonra fizyolojik dozda D vitamini almaya devam edilmelidir. Daha yüksek dozda uygulamak iyi beslenen çocuklarda aşırı yükselmeye sebep olabilir ve hiperkalsiüri ve nefrokalsinoza yol açabilir (4,27,41,132). En az 3-4 ay süreyle verilen 1000 IU/gün D vitamini tedavisi 25(OH)D düzeyini sıklıkla 10 ng/mL'den fazla artırır. Bu nedenle başlangıçtaki D vitamini 10 ng/mL olan biri, deriden UVB maruziyeti yoksa, 40 ng/mL'ye ulaşması için birkaç ay boyunca 3000 IU/gün, 50 ng/mL'ye ulaşması için 4000 IU/gün D vitaminine ihtiyacı vardır. Vitamin D takviyeli gıdaları tüketmek ya da günlük tavsiye edilen D vitamini (400 IU vitamin D) almak ile vitamin D eksikliği önlenemez (1). Tablo 2.7 günlük önerilen D vitamini miktarını göstermektedir (66).

Tablo 2.7: Yaş gruplarına göre D vitamini için referans değerler (miktar/gün) (66)

Yaş grupları	AI	EAR	RDA	UL
İnfant				
0-6 ay	400 IU	-	-	1000 IU
6-12 ay	400 IU	-	-	1500 IU
Çocuk				
1-3 yaş	-	400 IU	600 IU	2500 IU
4-8 yaş	-	400 IU	600 IU	3000 IU
Erkek				
9-13 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
51-70 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
>70 yaş	-	400 IU	800 IU	4000 IU
Kadın				
9-13 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
51-70 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
>70 yaş	-	400 IU	800 IU	4000 IU
Hamilelik				
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
Emzirme				
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU

NOT: AI=Yeterli alım; EAR= Tahmini ortalama ihtiyaç; RDA = Tavsiye edilen günlük miktar; UL = Tolere edilebilen üst tüketim seviyesi.

Güneşlenme ile yeterli miktarda vitamin D sağlanabilir ve sentezlenen D vitamini adipoz dokuda birikerek sentezin az olduğu kış aylarında gereksinimi sağlamak için kullanılır. Kol ve bacaklar açık olacak şekilde haftada 2 kere saat 10:00-15:00 arasında 5-30 dk güneşlenme ile yeterli D vitamini sağlanır. Tüm vücudun 1 minimal eritemal doza maruz bırakılması, 10.000-20.000 IU vitamin D dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır (7,30).

Genellikle asemptomatik hiperkalsemi ile ortaya çıkan vitamin D toksisitesi çok nadir görülür. 25(OH)D düzeyi toksik seviyeye geldiğinde ilk olarak idrar Ca, ardından serum Ca düzeyi artar. Eğer hiperkalsemi saptanamaz ise başta böbrekler olmak üzere vücutta değişik dokularda kalsifikasyonlara neden olur. Hiperkalsemi oluşması için 10.000 IU/gün D vitamininin aylarca kullanılması gerekir. Birçok hastada vitamin D'nin kesilmesi toksisitenin geçmesi için yeterlidir. Derideki üretim ile vitamin D toksisitesi görülmez. Deriden maksimum üretim olduğunda, fazladan güneşlenme sisteme fazladan D vitamini girmesi ile sonuçlanmaz. Vitamin D'nin ciltte sentezini sağlayan UVB, aynı zamanda vitamin D'nin degradasyonunu da sağlar ve sentezi maksimum ~20,000 IU/gün olacak şekilde sınırlar. Bu sebeple deride çok yüksek düzeyde D vitamini sentezi olmasına rağmen güneşlenmeye bağlı vitamin D toksisitesi hiç bildirilmemiştir (1).

D vitamin tedavisi başlanan hastalarda tedavi yanıtı değerlendirilmeli ve izlem yapılmalıdır. Hücum tedavisinde 48-72 saat, düşük doz uzun süreli tedavilerde ise 6-10 gün sonra Ca düzeyleri yükselmeye başlar. PTH normal seviyeye gelmesi 6-8 haftayı bulabilir. Radyolojik düzelmenin başlaması hücum tedavisinde 2 haftada, düşük doz uzun süreli tedavilerde ise 4 haftada gözlenir. Ancak radyolojik bulguların tamamen düzelmesi ve ALP'nin tamamen normale gelmesi için 3-6 ay gibi bir zaman gerekir. Bu bilgiler doğrultusunda hastalar şu şekilde izlenmelidir. Düşük dozda uzun süreli tedavi başlanmış ise 1 ay sonra; stoss tedavisi başlandıysa 1-2 hafta sonra serum Ca, P, ALP düzeyleri ölçülmelidir. 3 ay sonra Ca, P, ALP, 25(OH)D vitamini ve PTH kontrolü, radyolojik bulgu varsa röntgen kontrolü uygundur. 3 aylık periyotlarda serum düzeyi normale gelene kadar 25(OH)D düzeyleri, 6 ay ara ile PTH ve kemik dansitometresi tekrarlanmalıdır. Yılda bir kez 25(OH)D kontrolü de alınmalıdır (119).

2.2. ADOLESAN VE D VİTAMİNİ

2.2.1. Adolesan Dönemi

Adolesan çağı; bireyin fiziksel, hormonal ve psikososyal olarak çocukluktan erişkinliğe geçiş sürecidir. Puberte terimi, bu dönemdeki fiziksel ve nöroendokrin değişiklikleri kapsar. Pubertede oluşan ana fiziksel değişiklikleri; birincil cinsel özelliklerin olgunlaşması (gonadlar ve genital organlar), ikincil cinsel özelliklerin ortaya çıkması (seksüel kıllanma, kızlarda göğüs gelişimi, erkeklerde ses kalınlaşması), vücut yağ dağılımının değişmesi, iskelet gelişimi ve boy uzaması ile kızlarda menstruasyonun, erkeklerde spermatogenezin başlaması oluşturur (133, 134, 135).

Adolesanın fiziksel gelişimi puberte sırasında gözlenen fiziksel değişiklikleri kapsar. Adolesan çoğu zaman yanlış olarak puberte ile eş anlamlı olarak kullanılır. Oysa adolesan dönemi, puberteden farklı olarak, bireyin erişkin gibi düşünmesi ve davranması ile sonuçlanan psikososyal değişiklikleri de içerir (136).

Sağlıklı bireylerde pubertenin başlangıç yaşı kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaş olarak kabul edilmekte ve daha erken izlenen pubertal değişiklikler 'erken puberte' kliniği olarak değerlendirilmektedir. Pubertenin başlaması, ilerlemesi ve tamamlanması kompleks nöroendokrin mekanizmalar ile kontrol edilmektedir. Pubertenin başlamasında hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) baş rolü oynamaktadır. Çocukluk çağı boyunca inhibitör sistemin etkisinde kalan puls jeneratörü, pubertenin başlangıcı ile birlikte stimulan sistemin devreye girmesi ile aktifleşir ve epizodik GnRH salınımı ortaya çıkar. Bu salınım paterni hipofizde lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) sentez ve salgılanmasını uyarır. LH ve FSH'in serum konsantrasyonlarının artması ile birlikte gonadlar (overler veya testisler) uyarılmakta ve seks steroidlerinin sentezi başlamaktadır. Erkeklerde pubertede izlenen penisin ve prostat bezinin büyümesi, sakal ve bıyıkların çıkması, erkek tipi saç alın çizgisinin oluşması gibi sekonder seks karakteristiklerinin çoğunun oluşmasından testosteron sorumludur. Östrojen ise kadınlarda meme dokusu, uterus, vücut yağ dağılımı ve kemikler üzerine etkilidir. Adrenal androjenlerin artışı ile de aksiller ve pubik kıllanma olmaktadır. İkincil cinsel özelliklerin olgunlaşması Tanner evreleme yöntemi kullanılarak tanımlanır. Kızlarda ikincil cinsel özellikler pubertenin ilk bulgusu olan göğüs gelişimi (telarş) ile başlayarak, pubik kıllanma (pubarş), aksiller kıllanma (aksillarş) ve menarş sırasıyla ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde ikincil cinsel

özellikler ise testis hacminin artması ile başlar bunu sırasıyla pubik ve aksiller kıllanma ile spermarş izler (133).

Adolesan dönemi, fiziksel ve duygusal süreçlerin yol açtığı cinsel ve psikososyal olgunlaşma ile başlayan ve bireyin bağımsızlığını, kimlik duygusunu ve sosyal üretkenliğini kazandığı zaman sona eren bir dönemdir. Bu dönem biyolojik, psikolojik ve sosyal gelişimsel değişikliklerle karakterizedir. Adolesan döneminde biyolojik gelişim iskelet sisteminde hızlı büyüme ve cinsel gelişim ile, psikolojik gelişim ise bilişsel gelişim ve kimlik gelişimi özellikleriyle belirlenir. Sosyal olarak da adolesan dönemi genç erişkin rolüne hazırlığın olduğu bir dönemdir (137).

Adolesan çağında meydana gelen davranış değişiklikleri (psikososyal gelişim) fiziksel değişimle her zaman uyumlu olmayabilecek psikososyal gelişim evrelerine göre değerlendirilir. Örneğin uzun boylu bir adolesanın daha kısa boylu yaşlılarına göre psikososyal gelişimi daha ileri değildir (138).

Dünya Sağlık Örgütü; 10-19 yaş arası dönemi adolesan dönem, 15-24 yaş arası dönemi gençlik dönemi ve 10-24 yaş grubunu genç insanlar olarak tanımlamaktadır. Psikososyal gelişim sürecine göre ise adolesan dönemi 21 yaşına kadar devam etmekte ve erken adolesan dönem (10-13 yaş), orta adolesan dönem (14-17 yaş) ve geç adolesan dönem (17-21 yaş) olarak üç döneme ayrılmaktadır (15,139).

Erken adolesan döneminde adolesanların en büyük uğraşları bedenleridir. Beden görünümünün değişmesi, dürtülerin artması, cinsel kimliğin daha fazla algılanması gencin toplumsal olarak bazı cinsiyet rollerini edinmesini gerektirir. Bu dönemde yakın arkadaşlıklar önem kazanmaya başlar, daha çok aynı cinsiyetten arkadaş ve grup aktiviteleri tercih edilir. Soyut düşüncenin gelişimi ile birlikte adolesanlar felsefe, din, politika, ölüm gibi kavramlar üzerine de daha fazla düşünmeye başlar. Orta adolesanlıkta anne babadan ayrışma, farklı bir birey olma ve bu durumu anne babaya da kabul ettirme çabaları yoğunudur. Kendilerini anne babalarından uzak tutma çabaları, duygusal yatırımlarını özellikle karşı cins olmak üzere akran ilişkileri üzerine yapmaları, riskleri olduğundan az görmeleri, kendilerini herşeyi yapabilir olarak algılamaları ve otonomi istemeleri anne babalarıyla çatışmaya neden olur. Geç adolesan dönemi 18 yaş civarında başlar ve kimlik duygusunun bütünleşmesiyle sona erer. Bu dönemde, kimlik duygusunun kazanılması sürecinde çocuklukta yaşanmış olan çatışmalar yeniden yaşanır, kazanılan özdeşimler adolesanın yeni değerlerine ve

rollerine uygun nitelik kazandırılarak benimsenir. Bir anlamda adolesan döneminin başından beri yaşanan duygular, kazanılan beceriler, kurulan özdeşimler harmanlanıp sentezlenir ve bu sentez sonucunda kimlik duygusu oluşur (15,137).

2.2.2. Adolesan Döneminde D Vitamini Eksikliği ve Önemi

Adolesan dönemi kemik gelişimi açısından yapılanma ve yeniden yapılanma süreçlerinin gerçekleştiği çok önemli bir dönemdir. Bu nedenle kemik sağlığını, olumlu ya da olumsuz etkileyen faktörler büyük önem taşırlar. Yaşam boyunca kemik dokuyu oluşturan doruk kemik kitlesinin %40-60'ı bu dönemde kazanılır. Optimal doruk kemik kitlesine ulaşılamazsa osteoporoz ve kırık riski artabilir. Sağlıklı adolesanlarda Ca tüketiminin düşük olması, vücut kitle indeksinin ve vücut yağ oranının yüksek olması kırık riskini artırır. Beslenme içeriğinin yeterliliği ve hayat tarzı kemik sağlığı açısından önem taşır. Bu dönemde büyüme piki ile birlikte kemik kitlesi artar ve dolayısıyla vitamin D ve Ca ihtiyacı yükselir (140,141,142). Ca ve D vitamini kemik sağlığını destekleyen ve kemik kaybını engelleyen anahtar faktörlerdir. Doruk kemik kitlesi bir bireyin yaşamı boyunca sahip olduğu en yüksek kemik kitlesidir. Bu parametreye büyüme sonuçlandıktan sonra ve hayatın ilk 20-30 yılında ulaşılır. Genetik etkenler bireyler arasındaki doruk kemik kitlesi değişkenliğine %60-80 oranında etki eder. Bu noktaya ulaşıldıktan sonra kemik kitlesi, yaşlanma süreci ile ilişkili olarak progresif kemik kaybı başlayana dek sabit kalır. Eğer optimal doruk kemik kitlesine ulaşılamazsa, hayat boyu kırık riski artabilir. Ayrıca doruk kemik kitlesine ulaşıldıktan sonra kemik kitlesini artırmak açısından belirgin bir etki sağlanamaz. Dolayısı ile hayatın ilk 20-30 yılı yaşam boyu kemik sağlığı açısından kritik dönemi oluşturur (143). Bu kritik dönemde optimal kemik kazanımının sağlanmasının osteoporozun önlenmesi açısından uzun dönemde önemli etkileri vardır. Doruk kemik kitlesine ulaşmada değiştirilemez etkenler başlıca cins, etnisite, aile öyküsü ve genetikdir. Değiştirilebilen etkenler ise başlıca diyetle alınan Ca, D vitamini, egzersiz, sigara, alkol, kronik hastalıklar ve ilaçlar olarak sıralanabilir. Hem zayıf, hem obez çocuklar kırık ve düşük kemik kitlesi riski ile karşı karşıyadırlar. Bu özellik beslenme ve fiziksel etkinliğin önemini ortaya koymaktadır (140,141,142). Yetersiz D vitamini ve Ca alımı osteomalazi veya osteoporoza yol açar. Puberte döneminde kızlarda günde 1960 mg Ca kemiğe çöker. Puberte dönemi tüm yaşam boyunca Ca'un en fazla depolandığı dönemi oluşturur.

Dolayısıyla bu çağda tüketilen Ca miktarı doruk kemik kitlesinin önemli bir belirleyicisidir (27,142,144). Anoreksiya nervoza gibi ciddi malnutrisyonu olan adolesanlar osteopeni, osteoporoz ve D vitamini eksikliği için risk altındadır (14,145).

Fosfor ve D vitamini Ca'un kullanımını ve kemiğe çökmesini kolaylaştırır. Ancak P' un fazla alınması kemik metabolizmasına zarar verir; bu nedenle sağlıklı kemik yapımı için alınan Ca / P oranının 2:1 olması önerilmektedir. Oysa günümüz adolesanları daha çok P ve sodyum içeriği yüksek, Ca içeriği düşük besinlerle beslenmektedir. Fazla Na tüketimi idrar ile Ca atılımını artırır. Her 2300 mg Na idrar ile atıldığında yaklaşık 40-60 mg Ca da kaybedilir (145). Yürüme, koşma ve zıplama gibi beden ağırlığını taşıyıcı etkinliklerin düzenli olarak yapılması ve sağlıklı bir beden ağırlığı kemik sağlığı açısından önemlidir. Pubertenin erken döneminde bulunan kızların 20 ay süre ile haftada 3 defa 10 dk süre ile zıplamalarının femur boynu ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir (146).

Alkol ve sigara kullanımı da kemik sağlığını etkilemektedir. Alkol kronik olarak fazla miktarda tüketildiğinde osteoblastlar için toksiktir ve kemik yapımını bozabilir. Sigara içimi de Ca ve D vitamini metabolizmasını bozarak ve D vitamini-PTH aksında değişikliklere yol açarak kemik rezorpsiyonuna sebep olabilir (143). Yaş ortalaması 18.9 yaş olan genç erkeklerden sigara içenlerin kemik kitlesinin ve radius ve tibia kortikal kalınlıklarının sigara içmeyenlere göre daha az olduğu gösterilmiştir (147).

Vitamin D yetersizliği açısından adolesan olmanın kendi başına bir risk faktörü olduğu ve vitamin D yetersizliğinin kız adolesanlarda erkek adolesanlardan daha sık olduğu bilinmektedir (17,18,20,148). Özellikle geleneksel yaşam tarzı nedeniyle kapalı giyinen kız çocuklarında raşitizm vakalarının görüldüğü bildirilmektedir. 2001 yılında Suudi Arabistan'dan 20'si kız 21 adolesanda asemptomatik raşitizm bildirilmiş ve risk faktörleri olarak diyetle yetersiz Ca (490 mg/gün) alımı, besinlerle yetersiz D vitamini alımı (2.8 µg/gün), gazlı içecek tüketimi ve günlük güneş ışığıyla karşılaşma süresinin ortalama 15 dk'dan az olması belirlenmiştir (149). Son yıllarda adolesan döneminde raşitizm nadir görülse bile D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğuna ve yaşam/giyim şekli nedeniyle güneşli bir ülke olmasına rağmen Lübnan gibi ülkelerde özellikle kızlarda %52 oranında D vitamini yetersizliği görülebildiğine dikkat çekilmektedir (129,150).

Adolesan dönemi erişkin kemik sağlığı açısından önemli bir dönemdir ve bu dönemde hızlı kemik gelişimi nedeniyle raşitizm ve osteomalazi riski artmaktadır. Adolesan döneminde ciddi ve uzamış D vitamini eksikliği, çocuklardan farklı olarak asemptomatik seyredebilir ve farkedilmeyebilir. Teşhis sıklıkla kemik ağrısı, proksimal miyopati, kemik kırıkları ile başvuranlarda düşük D vitamini düzeyi, düşük serum P düzeyi, sınırdaki düşük Ca düzeyi ve yükselmiş ALP ile koyulur. Vitamin D eksikliği olan çocuklar ile adolesanlar kıyaslandığında, adolesanların serum Ca düzeyi, P düzeyleri daha yüksek; PTH ve ALP düzeyleri ise daha düşük seviyededir. Çünkü adolesanların daha fazla kemik kitlesi olması sebebi ile daha fazla Ca ve P deposuna sahiptirler ve seks steroidleri ve IGF-1 düzeyleri çocuklara göre daha yüksek düzeydedir. Bu da D vitamini eksikliğine adaptasyonlarının çocuklara göre daha iyi olmasını sağlamaktadır (151).

Adolesan dönemindeki raşitizm vakalarında kemik ağrısı ve halsizlik en sık görülen şikayetlerdir. Bu olgularda ağırlık taşıyan eklemlerde, sırtta, uyluklarda, baldırlarda ve ekstremitelerde yaygın ağrı, yürüme, merdiven çıkma ve koşma güçlüğü, kas krampları, yüz seğirmeleri, jeneralize güçsüzlük, alt ekstremitte deformiteleri, hipokalsemik nöbet ve karpopedal spazm gibi bulgular görülebilmektedir. Özellikle güneş ışığından yararlanmayı engelleyen yaşam şekli olan adolesanlarda, özellik göstermeyen kas iskelet sistemi yakınmalarında D vitamini yetersizliği unutulmamalıdır (4,16). Diğer taraftan vitamin D'nin iskelet üzerine olan etkilerine ek olarak erişkin dönemde gözlenen ve temelleri adolesan döneminde atılan hipertansiyon gibi ya da adolesan döneminde gözlenebilen tip 1 diyabet gibi önemli sağlık problemlerinin oluşumunda önleyici rolü olduğu düşünülmektedir (80,152). Yapılan metaanaliz sonuçlarına göre vitamin D yetersizliği adolesanlarda çocuklardan daha sıktır (148,153). Adolesan kızlar, erkeklere göre besinler yolu ile daha az D vitamini alırlar ve daha düşük serum 25(OH)D düzeylerine sahiptirler (148,153). Absoud ve arkadaşlarının Büyük Britanya'da yaptıkları bir çalışmada, 4-18 yaşındaki çocuklarda vitamin D yetersizliği oranını %35 olarak bulunmuş ve adolesan olma, günde 2,5 saatten fazla TV izleme, obezite ve açık alanda günde yarım saatten az egzersiz yapma başlıca risk faktörleri olarak saptanmıştır (154). D vitamini yetersizliğinin ana sebepleri olarak vitamin D'nin besinler ile az alımı ve az güneş ışığı ile karşılaşma kabul edilmektedir. 35 dereceden daha düşük enlemlerde yaşayanlar daha yüksek enlemlerde yaşayanlara göre daha çok güneş ışığı ile karşılaşır (155). Ancak bu da her zaman optimal D vitamini

düzeylerinin sağlanmasında etkili olamamaktadır. Ekvatora yakın yerleşimli 23 derece güney enleminde bulunan Brezilya'nın Sao Paulo şehrinde yapılan bir adolesan çalışmasında vitamin D yetersizliği %60 oranında saptanmış ve güneşli bir ülke olan Brezilya'da bile D vitamini yetersizliği görülmesinin sıklığını diyetle alımın az olmasına bağlamışlardır (156).

D vitamini yapımı mevsime, bulunan enleme ve deri pigmentasyonuna göre değişkenlik göstermekle birlikte yeterli D vitamini yapımı için haftada 2 defa 10:00-15:00 saatleri arasında 5-30 dk süre ile bacakların ve kolların güneşe maruz kalması gerekmektedir. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu bu süreyi haftada 2 saat olarak belirtmekte ve bu sürenin tam giyimli ancak şapkasız olarak geçirilebileceğini vurgulamaktadır (27). Türkiye'de adolesan kızların büyük bir kısmı kapalı giyim tarzını tercih etmekte ve ayrıca adolesanların birçoğunun açık alanda geçirdikleri zaman kısıtlı kalmaktadır. Hatun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kapalı giyimi tercih eden adolesanlarda kış sonunda vitamin D eksikliğinin %50 oranında olduğunu bildirmiş ve bu adolesanlarda yaz sonunda D vitamini düzeylerinde artış da gözlenmemiştir. Oysa geleneksel giyim tarzını tercih etmeyen adolesanlarda yaz sonunda D vitamini düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır (157).

Veriler adolesanın D vitamini gereksinimi belirlenirken güneş ışığına maruz kalma süresinin ve dolayısı ile mevsimin, bulunduğu enlemin, giyim özelliğinin ve ev dışında fiziksel aktivite düzeyinin, beslenme ile aldığı D vitamini miktarının, deri renginin, vücut kitle indeksinin, cinsiyetinin, puberte evresinin, ailesinin kültürel ve sosyoekonomik düzeyinin ve ekran karşısında uzun süre geçirme ve sigara içme gibi riskli davranışlarının bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Gereksinimin karşılanmadığı düşünülen adolesanlarda, D vitamini yetersizliği doğrulandıktan sonra özellikle kemik kitlesi artışının sağlanması açısından D vitamini desteği verilmelidir (16).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu araştırma kesitsel, klinik araştırma olarak düzenlendi. 1 Eylül 2013 ile 31 Ekim 2013 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi'nde yürütüldü. Çalışmaya 24 yaşına kadar olan 1., 2. ve 3. sınıf 594 Tıp Fakültesi öğrencisi katıldı. Öğrencilerin 10 tanesi farklı etnik gruptan olması, 4 öğrenci de kronik karaciğer hastalığı olması sebebi ile çalışmaya dahil edilmedi. 580 öğrenci çalışma kriterlerine uyması sebebi ile çalışmaya alındı. 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL ve altında olması D vitamini eksikliği, 21-29 ng/mL olması D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL ve üstü değerler ise normal olarak kabul edildi (7,61).

Etik Kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlandı ve tek merkezde yürütüldü.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 24 yaşına kadar olan 1., 2. ve 3. sınıf tıp fakültesi öğrencileri
- Bilinen kronik bir hastalığının olmaması
- D vitamini düzeyini etkileyecek ilaç alıyor olmaması
- Onamının alınması

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 24 yaşından büyük olan tıp fakültesi öğrencileri
- Öğrencilerin kan aldirmayı reddetmesi
- Kronik hastalığının olması
- D vitamini düzeyini etkileyecek ilaç alıyor olması
- Yabancı uyruklu olması

3.2. ARAŞTIRMANIN YÜRÜTÜLMESİ

3.2.1. D vitamini düzeyini etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi

Çalışma grubu D vitamini düzeyini etkileyebilecek demografik özellikler açısından sorgulandı. Boy, kiloları ve bel çevreleri ölçüldü. Beden kitle indeksi Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Ek-2'de görülen takip formuna kaydedildi. Ayrıca D vitamini düzeyini etkileyecek kronik hastalıkları olup olmadığı, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları, ilaç ve vitamin kullanımı, giyim tarzları, balık tüketimleri sorgulandı. Süt ve süt ürünleri tüketimi sorularak günlük tükettikleri Ca miktarı USDA Nutrients Database kullanılarak hesaplandı (31). Süt ve ayran için 1 bardak, yoğurt için 1 kase ölçüleri kullanılarak değerlendirildi. Peynir için 30 gr gibi standart yaklaşık ölçüler kullanıldı. USDA Nutrients Database içeriğine göre 30 gr beyaz peynirde 148 mg, 1 bardak sütte 230 mg, 100 gr yoğurtta 120 mg, 100 gr ayranda 60 mg Ca hesabıyla günlük Ca tüketimleri hesaplandı. Cilt renkleri esmer ve esmer olmayanlar olarak kaydedildi. Günlük fiziksel aktiviteleri soruldu ve eğer yapıyorlar ise günlük fiziksel aktivite süresi öğrenildi. Gün içinde açık alanda geçirdikleri süre ve güneş koruyucu kullanımı sorgulandı. Kaçınıcı sınıfta oldukları ve günde kaç saati derste geçirdikleri kaydedildi (Ek 2).

3.2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

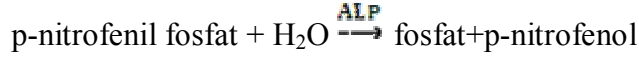
Öğrencilerden 8 saatlik açlık sonrası Ca, P, ALP ve PTH için jelli, kuru tüpe 5 cc venöz kan örneği alındı ve 1600 g'de 5 dk santrifüj edildi.

Serumda Ca'un kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sisteminde fotometrik yöntem ile çalışıldı. Ca iyonları alkali koşullar altında 5-nitro-5'-metil-BAPTA ile reaksiyona girerek bir kompleks oluşturur. Bu kompleks ikinci adımda EDTA ile reaksiyona girer. Absorbanstaki değişiklik Ca konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Roche/Hitachi cobas c sistemleri her numunenin analit konsantrasyonunu otomatik olarak hesaplar. Çevirme faktörü olarak mmol/L*4.01 = mg/dL kullanılır. Testin ölçüm aralığı 0,8-20,1 mg/dL'dir.

Serumda fosforun kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sisteminde fotometrik yöntem ile çalışıldı. Anorganik fosfat sülfürik asitli ortamda amonyum molibdat ile

birleşerek amonyum fosfomolibdat oluşturur. Oluşan fosfomolibdatın konsantrasyonu anorganik fosfat konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür. Testin ölçüm aralığı 0,31-20 mg/dL'dir.

ALP kantitatif tayini Roche/Hitachi cobas c sisteminde fotometrik yöntem ile çalışıldı. p-Nitrofenil fosfat, Mg ve çinko iyonları varlığında, fosfataz enzimiyle fosfat ve p-nitrofenole çevrilir.

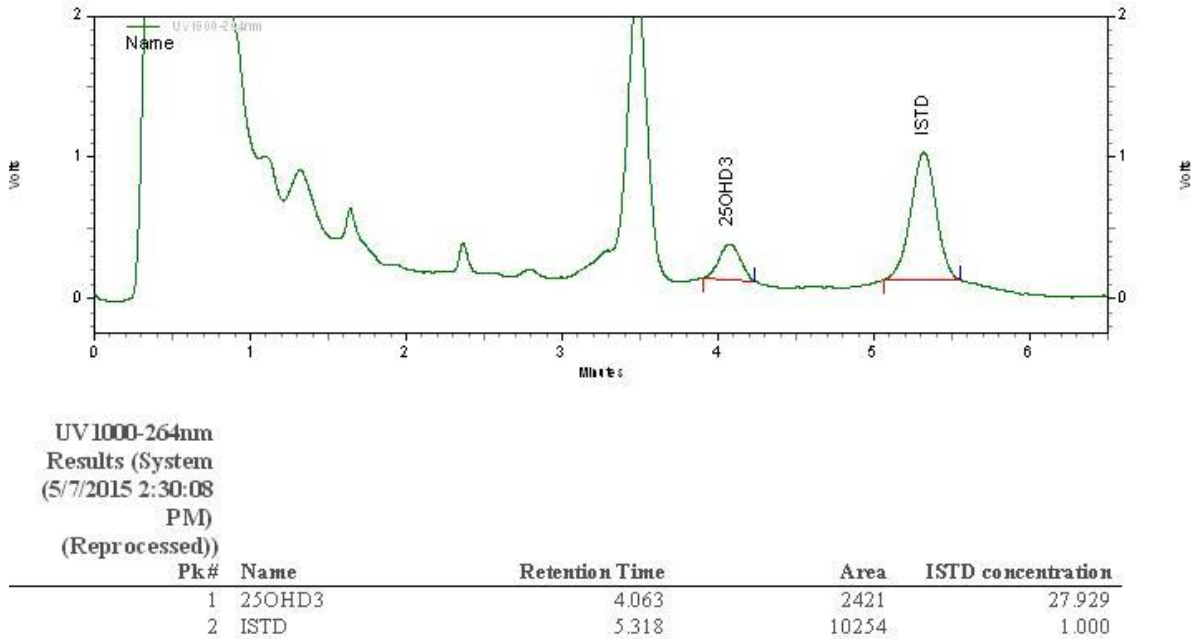


Açığa çıkan p-nitrofenol katalitik ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir. Testin ölçüm aralığı 5-1200 U/L'dir.

PTH, elektrokemilüminesans yöntemle ölçüldü. Elektrokemilüminesans immünolojik test, hiperkalsemi ve hipokalseminin diferansiyel tanısı için insan serum ve plazmasında bozulmamış (intakt) paratiroid hormonun in vitro kantitatif tayini için kullanılan immünolojik bir testtir. Bozulmamış PTH'nın tayininde, biyotinlenmiş monoklonal antikorun N-terminal fragmanı (1-37) ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş bir monoklonal antikorla reaksiyona girdiği bir sandviç test prensibi kullanılmaktadır. Bu yöntemde 50 µL serum, biyotinlenmiş monoklonal PTH'ya özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal PTH'ya özgü antikor, bir sandviç kompleksi oluşturur. Streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış maddeler ProCell ve ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulaması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar iki noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir. Testin toplam süresi 18 dk'dır ve Modüler Analitik E170 cihazı ile çalışılır. Testin ölçüm aralığı 1,2-5000 pg/mL'dir.

Öğrencilerden eşzamanlı 8 saatlik açlık sonrası 25(OH)D vitamini için de EDTA'lı tüpe 5 cc venöz kan alınarak kan tüpü alimünyum folyo ile sarıldı, buz aküsü ile birlikte bekletilmeden İ.Ü. Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarına getirildi. 1600 g'de 5 dk santrifüj edildi. Her örnekten plazma 3 ayrı Ependorf tüpüne ayrıldı. Çalışma gününe kadar -80 C'de saklandı. 25(OH)D vitamini HPLC ölçüm yöntemi ile

çalışıldı. Kromatografi karışım halinde bulunan bir örnekteki bileşenlerin ayrılması, tanınması ve tayini için kullanılan yöntemlerin genel adıdır. Tüm kromatografik yöntemlerde ortak özellik; hareketli ve sabit faz kullanılmasıdır. Ayrılacak maddeler sabit ve hareketli faz arasında belirlenen bir yönde hareket ederek dağılır. Farklı maddeler, farklı derecelerde dağılırlar. Bundan dolayı biri diğerinden ayrılır. Ayırmalar moleküler özelliklere dayalıdır. Birbirine çok benzer bileşikler (D glikoz, D galaktoz) ayrılabilir. Kolondan çıkan bileşenlerin derişim profili pik olarak adlandırılır ve cihaz pikleri ölçer. Zamana veya hareketli fazın hacmine karşı çizilen grafiğe kromatogram denir. Yüksek performans, yüksek hız ve yüksek rezolüsyonlu ayırmaları ifade eder. Maddenin enjeksiyon portundan çıkıp kolondan geçerek detektöre ulaşması için geçen süreye alıkonma zamanı (retention time) denir. Alıkonmayan bileşikler kolondan çabuk çıkar. İyi ayırım kabul edilebilir alıkonma zamanı gerektirir. Şekil 3.1’de HPLC cihazında çalışılan D vitamini analizi sonucu gösterilmiştir.



Şekil 3.1: HPLC cihazında D vitamini analizi

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova Test ve Welch Test; farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD Test ve Tamhane Test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis Test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson Korelasyon Analizi ve Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Univaryat (tek değişkenli) analizlerde etkileri istatistiksel olarak anlamlı olan veya anlamlılığa yakın bulunan ($p < 0,100$) değişkenlerin D vitamini düzeyine etkilerinin birlikte incelenebilmesi için Lineer Regresyon Modellemesi gerçekleştirildi. Beta (β) değerleri modeldeki diğer bağımsız değişkenlerin etkileri sabit tutulduğunda ilgili değişkenin bağımlı değişken üzerine olan etkisini göstermektedir. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI VE PROJE DESTEĞİ

Araştırma 1 Eylül 2013 ve 31 Ekim 2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmamıza katılan öğrencilerden yazılı aydınlatılmış onam alındı. Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 24.05.2013'de onaylandı ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje No:35322).

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Çalışmaya 1 Eylül 2013 - 31 Ekim 2013 tarihleri arasında 580 öğrenci dahil edildi. Olguların %51,7'si (n=300) 1. sınıf, %33,1'i (n=192) 2. sınıf ve %15,2'si (n=88) 3. sınıf öğrencisi idi. Çalışmaya katılan olguların % 47,6'sı (n=276) kız, % 52,4'ü (n=304) erkekti ve yaşları 16,7 yıl ile 23,6 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $19,2 \pm 1,00$ yıldır. Cinsiyete göre olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Olguların boy uzunlukları 150 cm (< 3 p) ile 196 cm (> 97 p) arasında değişmekte idi; erkek olgular için bu değer ortalama 178,5 cm (50-75 p), kızlar için ise 165 cm (50-75 p) idi. Erkek öğrencilerin boy uzunlukları kız öğrencilere göre anlamlı düzeyde yüksek idi ($p = 0,001$). Ancak ortalama boy persentil değerleri aynı idi. Kilo ölçümleri ise 41 kg (< 3 p) ile 130 kg (> 97 p) arasında değişmekte olup, erkek olgular için bu değer ortalama 74,3 kg (50-75 p), kızlar için 57,7 kg (25-50 p) idi. Erkek öğrencilerin kilo persentil ortalaması kızlara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Kızlarda anlamlı olarak zayıflık oranı, erkeklerde ise fazla kilolu ve obez oranı daha yüksek bulundu ($p = 0,001$; $p < 0,01$). VKİ düzeylerine göre olguların %7,6'sı (n=44) zayıf, %74,5'i (n=432) normal, %15,5'i (n=90) fazla kilolu ve %2,4'ü (n=14) obezdi. Cinsiyete göre olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Erkeklerin VKİ ölçümleri kızlara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,001$; $p < 0,01$). Kızlarda zayıf ve normal olma oranı yüksek iken, erkeklerde fazla kilolu ve obez olma oranı anlamlı düzeyde yüksekti. Olguların ayrıntılı ölçüm değerleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik Özelliklerin Dağılımı-1

	TOTAL		Cinsiyet		^a <i>p</i>
			Kız (n=276)	Erkek (n=304)	
	Min-Mak	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş(yıl)	16,7-23,6	19,2±1	19,16±1,06	19,17±0,91	0,867
Boy (cm)	150-196	172,1±8,9	165±5,6	178,5±6,1	0,001**
Kilo (kg)	41-130	66,4±13,1	57,7±7,9	74,3±11,8	0,001**
Bel çevresi (cm)	56-130	75,8±10,3	69,5±6,9	81,4±9,7	0,001**
VKİ (kg/m²)	14,9-37,2	22,3±3,2	21,2±2,7	23,3±3,2	0,001**

VKİ (kg/m ²)	Kız n (%)	Erkek n (%)	
Zayıf (< 18,5)	32 (11,6)	12 (3,9)	^b 0,001**
Normal (18,5-24,9)	218 (79,0)	214 (70,4)	
Fazla Kilolu (25-29,9)	24 (8,7)	66 (21,7)	
Obez (≥30)	2 (0,7)	12 (3,9)	

^aStudent-t Test^bPearson Ki-kare Testi***p*<0,01

Olguların % 4'ünde (n=23) ailede D vitamini ile ilgili problem olduğu belirlendi. Olguların %1,4'ünde (n=8) vitamin kullanma öyküsü olduğu ancak vitamin kullanma öyküsü olan öğrencilerin son 2 ayda vitamin kullanmadıkları, önceden kullanmış oldukları vitamin preparatlarının da D vitamini içermediği belirlendi. Öğrenciler içinde D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı da yoktu.

Toplam Ca tüketimlerine göre yapılan değerlendirmede kız olguların günlük ortalama Ca tüketimleri 585 mg iken erkek olguların 541 mg idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (*p*=0,039; *p*<0,05). Ca tüketimi <500 mg, 500-1000 mg ve >1000 mg olarak değerlendirildiğinde Ca tüketim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (*p*=0,021; *p*<0,05); kız olguların 500-1000 mg miktarında Ca alması erkek olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek idi. 1000 mg üzerinde Ca alımı ise gerek erkek gerekse kızlarda çok düşüktü.

Olguların % 32,8'inin (n=190) haftada 1-2 kez, % 46,9'unun (n=272) ayda 1-2 kez balık tükettiği, % 20,3'ünün (n=118) ise hiç tüketmediği saptandı. Cinsiyete göre olguların balık tüketim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Cinsiyete göre olguların alışkanlıklarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,039$; $p<0,05$). Erkek olgularda sigara içme alışkanlığı kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,031$; $p<0,05$). Alkol kullanma oranı da daha yüksek olmasına karşın, bu istatistiksel düzeyde bir anlamlılık göstermiyordu.

Cinsiyete göre olguların cilt rengi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Erkek olguların cilt renginin esmer olması oranı, kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Olguların %18,6'sı (n=108) güneş koruyucu krem kullanmaktaydı. Kız olguların % 29,3'ü erkek olguların ise yalnızca % 8,9'u güneş koruyucu kullanıyordu ve kız öğrencilerin güneş koruyucu kullanma oranı erkek öğrencilere göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0,001$).

Cinsiyete göre olguların gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zaman oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Kız olguların 15 dk'dan az ve 15-60 dk güneşli alanda zaman geçirmesi erkek olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek iken ($p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,01$); erkek olguların 60 dk'dan fazla süre güneşli alanda zaman geçirmesi kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların %80,3'ü (n=466) fiziksel aktivite yaparken, %19,7'si (n=114) herhangi bir aktivite yapmamaktaydı. Cinsiyete göre olguların fiziksel aktivite yapma oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Erkek olguların fiziksel aktivite yapma oranları, kızlara göre anlamlı düzeyde yüksekti.

Cinsiyete göre olguların fiziksel aktivite süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Kız olguların 15 dk'dan az ve 15-60 dk arasında fiziksel aktivite yapma oranı erkek olgulara göre yüksekken ($p=0,035$; $p=0,007$; $p<0,05$); erkek olguların 60 dk'dan fazla fiziksel aktivite yapma oranı kız olgulara göre anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$).

Olguların okulda geçirdikleri zaman 1 ile 10 saat arasında değişmekte olup, ortalama $5,56\pm 1,46$ saattir. Olguların % 49,1'i (n=285) okulda 5 saatten daha az vakit

geçirirken, % 50,9'u (n=295) 5 saatten fazla vakit geçirmekteydi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kız olguların okulda 5 saatten fazla süre kalma oranı erkek olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,002; p<0,01). (Tablo 4.2.)

Giyim tarzına göre değerlendirmede kız öğrencilerin %68'i açık, %32'si tam kapalı geleneksel giyim tarzında giyinmekte idi.

Tablo 4.2: Demografik özelliklerin dağılımı-2

		Total(n=580) n (%)	Kız(n=276) n (%)	Erkek(n=304) n (%)	p
Kalsiyum Tüketimi	<500 mg	288(49,6)	122(44,2)	166(54,6)	^c 0,021*
	500-1000 mg	237(40,9)	129(46,7)	108(35,5)	
	>1000 mg	55 (9,5)	25 (9,1)	30 (9,9)	
Balık Tüketimi	Hiç Almıyor	118(20,3)	56 (20,3)	62 (20,4)	^c 0,579
	Hft. 1-2 kez	190(32,8)	96 (34,8)	94 (30,9)	
	Ayda 1-2 kez	272(46,9)	124(44,9)	148(48,7)	
Aalışkanlık	Sigara	22 (3,8)	5 (1,8)	17 (5,6)	^c 0,039*
	Alkol	16 (2,8)	6 (2,2)	10 (3,3)	
	Yok	542(93,4)	265(96,0)	277(91,1)	
Cilt Rengi	Esmer	228(39,3)	88 (31,9)	140(46,1)	^c 0,001**
	Esmer Olmayan	352(60,7)	188(68,1)	164(53,9)	
Güneş Koruyucu	Kullanıyor	108(18,6)	81 (29,3)	27 (8,9)	^c 0,001**
	Kullanmıyor	472(81,4)	195(70,7)	277(91,1)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	<15 dk	39 (6,7)	31 (11,2)	8 (2,6)	^c 0,001**
	15-60 dk	282(48,6)	152(55,1)	130(42,8)	
	60> dk	259(44,7)	93 (33,7)	166(54,6)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	< 60 dk	321(55,3)	183(66,3)	138(45,4)	^c 0,001**
	>60 dk	259(44,7)	93 (33,7)	166(54,6)	
Fiziksel Aktivite	Yapıyor	466(80,3)	195(70,7)	271(89,1)	^c 0,001**
	Yapmıyor	114(19,7)	81 (29,3)	33 (10,9)	
Fiziksel Aktivite Süresi	<15 dk	41 (8,8)	24 (12,3)	14 (6,3)	^c 0,001**
	15-60 dk	312 (67)	144(73,8)	168(62,0)	
	>60 dk	113(24,2)	27 (13,8)	86 (31,7)	
Fiziksel Aktivite Süresi	<60 dk	353(75,8)	168(86,2)	185(68,3)	^c 0,001**
	>60 dk	113(24,2)	27 (13,8)	86 (31,7)	
Okulda Geçen Zaman	< 5 Saat	285(49,1)	117(42,4)	168(55,3)	^c 0,002**
	> 5 Saat	295(50,9)	159(57,6)	136(44,7)	

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

^cPearson Chi-Square

4.1.1. Kız Öğrencilerin Giyim Tarzının Demografik Özelliklerle İncelenmesi

Giyim tarzı açık olan olguların yaş ortalaması, giyim tarzı tam kapalı olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Giyim tarzı açık olan olguların 3. sınıf öğrencisi olması oranı, giyim tarzı tam kapalı olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Giyim tarzına göre olguların boy uzunlukları, kilo ölçümleri, VKİ ve bel çevresi ölçümleri, gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zaman, Ca tüketim düzeyleri, cilt rengi, güneş koruyucu krem kullanma oranları, spor yapma oranları ve balık tüketimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3: Giyim Tarzına Göre Değerlendirmeler

		Giyim Tarzı		P
		Açık n:188	Tam Kapalı n:88	
		n (%)	n (%)	
Yaş (yıl)	Ort±SS	19,35±1,05	18,74±0,96	^a 0,001**
Boy (cm)	Ort±SS	165,3±5,6	164,4±5,5	^a 0,247
Kilo (kg)	Ort±SS	57,6±7,9	57,8±7,9	^a 0,786
Bel çevresi (cm)	Ort±SS	69,1±6,9	70,3±6,9	^a 0,196
VKİ (kg/m ²)	Ort±SS	21,13±2,69	21,38±2,68	^a 0,476
Kalsiyum Tüketim Düzeyleri	< 500 mg	84 (44,7)	38 (43,2)	^c 0,848
	500-1000 mg	86 (45,7)	43 (48,9)	
	> 1000 mg	18 (9,6)	7 (8,0)	
Kalsiyum Tüketimi	Ort±SS (mg)	588,69±301,39	578,01±271,34	^b 0,761
	Medyan (mg)	557	557	
Balık tüketimi	Hiç Almıyor	37 (19,7)	19 (21,6)	^c 0,934
	Haftada 1-2 Kere	66 (35,1)	30 (34,1)	
	Ayda 1-2 Kere	85 (45,2)	39 (44,3)	
Cilt Rengi	Esmer	62 (33,0)	26 (29,5)	^a 0,568
	Esmer olmayan	126 (67,0)	62 (70,5)	
Güneş Koruyucu Kullanımı	Kullanıyor	59 (31,6)	22 (25,0)	^a 0,266
	Kullanmıyor	129 (68,6)	66 (75,0)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	< 15 dk	21 (11,2)	10 (11,4)	^a 0,099
	15-60 dk	96 (51,1)	56 (63,6)	
	> 60 dk	71 (37,8)	22 (25,0)	
Fiziksel Aktivite	Yapıyor	134 (71,3)	61(69,3)	^a 0,739
	Yapmıyor	54 (28,7)	27 (30,7)	
Sınıf	1. Sınıf	81 (43,1)	56 (63,7)	^c 0,001**
	2. Sınıf	64 (34,0)	26 (29,5)	
	3. Sınıf	43 (22,9)	6 (6,8)	

^aStudent-t Test
* $p<0,05$

^bMann Whitney U Test
** $p<0,01$

^cPearson Chi-Square

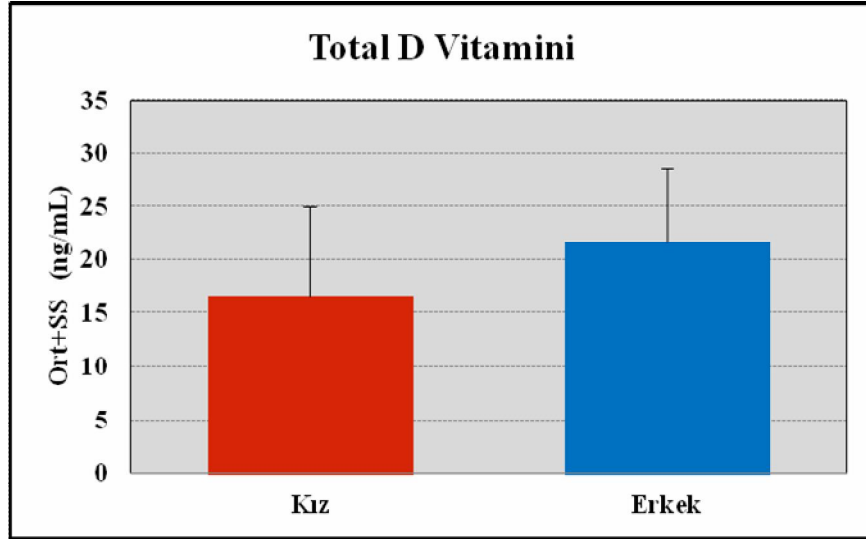
4.2. 25(OH)D VİTAMİNİ, CA, P, ALP, PTH DÜZEYLERİ

Olguların total D vitamini ölçümleri 2,0 ng/mL ile 54,8 ng/mL arasında değişmekteydi ve ortalama $19,27 \pm 8,06$ ng/mL idi. Olguların %14'ünün (n=81) D vitamini düzeyi 10 ng/mL'den düşük, %54,1'inin (n=313) 20 ng/mL ve daha düşük, %37,1'inin (n=215) 21 ng/mL ile 29 ng/mL arasında ve yalnızca %8,8'inin (n=51) D vitamini düzeyi 30 ng/mL ve üzerinde idi. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4: D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı (n=580)

	Total D Vitamini (ng/mL)
Min-Mak	2,0-54,8
Ort	19,27
SS	8,06
Medyan	19,2
D vitamini	n (%)
≥30 ng/mL	51 (% 8,8)
21-29 ng/mL	215 (% 37,1)
≤20 ng/mL	314 (% 54,1)
10-20 ng/mL	233 (% 40,1)
< 10 ng/mL	81 (% 14,0)

Cinsiyete göre olguların ortalama D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Erkek olguların D vitamini ortalaması, kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti (Şekil 4.1.). Cinsiyete göre olguların Ca ve ALP ortalama değerleri normal sınırlarda idi. Ancak erkek olguların ortalama değerleri, kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p<0,01$). PTH düzeyleri içinse bunun tersi geçerliydi. Cinsiyete göre olguların P değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.5)



Şekil 4.1: Cinsiyete Göre Total D Vitamini Ortalama Değerleri

Tablo 4.5: Cinsiyete Göre D vitamini, Ca, P, ALP Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Toplam (n=580)	Cinsiyet				p
		Kız (n=276)		Erkek (n=304)		
		min-mak	Ort±SS	min-mak	Ort±SS	
D Vitamini (ng/mL)	19,27±8,06	2,5-42,7	16,59±8,4	2-54,8	21,70±6,8	^a 0,001*
Ca (mg/dL)	10,03±0,42	8,9-11,4	9,91±0,40	9,1-11,6	10,13±0,4	^a 0,001*
P (mg/dL)	3,89±0,52	2,3-5,7	3,92±0,49	2,4-5,7	3,87±0,55	^a 0,230
ALP;(U/L)	69,66±22,75	31-281	60,79±19,52	23-201	77,72±22,51	^b 0,001*
PTH;(pg/mL)	33,59±16,08	11,2-159,8	36,87±18,92	9,8-89,8	30,62±12,27	^b 0,001*

^aStudent-t Test

^bMann Whitney U Test

*p<0,01

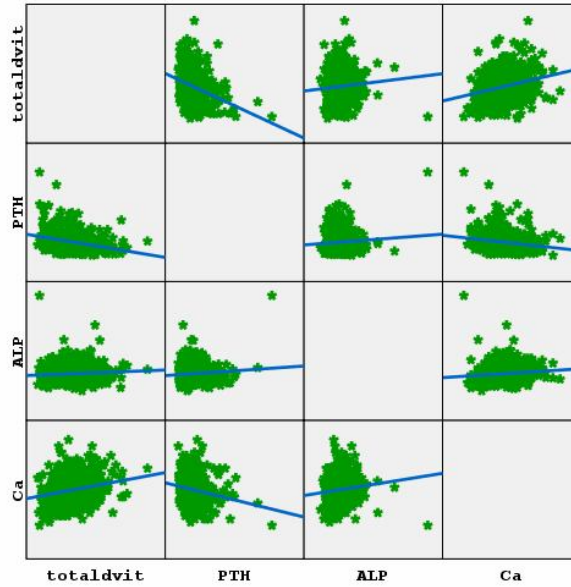
4.2.1. Laboratuvar Bulguları ile D Vitamini İlişisinin İncelenmesi

D vitamini ile Ca arasındaki pozitif yönlü (D vitamini düzeyi arttıkça Ca düzeyi artan) %23,7 düzeyindeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,237$; $p=0,001$; $p<0,01$).

D vitamini ile P arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($r= -0,002$; $p=0,969$, $p>0,05$).

D vitamini ile ALP değerleri arasındaki pozitif yönlü (D vitamini düzeyi arttıkça ALP düzeyi artan) %10,8 düzeyindeki zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,108$; $p=0,009$; $p<0,01$).

D vitamini ile PTH değerleri arasındaki negatif yönlü (D vitamini düzeyi düştükçe PTH düzeyi artan) %30,7 düzeyindeki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=-0,307$; $p=0,001$; $p<0,01$). (Şekil- 4.2)



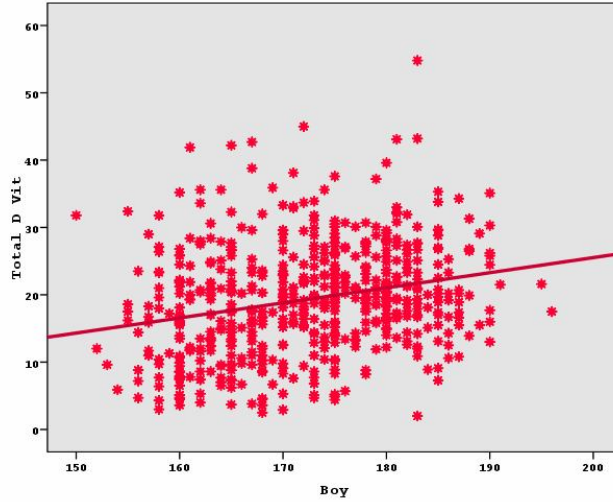
Şekil 4.2: Total D Vitamini ile Kalsiyum, PTH ve ALP İlişkileri

4.3. D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Kız olguların D vitamini düzeyi (ort $16,59 \pm 8,41$ ng/mL) erkek olgulara (ort $21,7 \pm 6,89$ ng/mL) göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$).

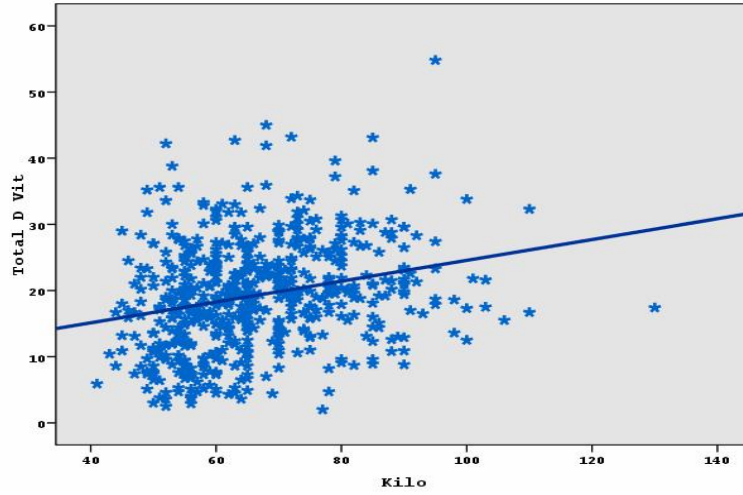
Yaş ile total D vitamini arasında negatif bir ilişki görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($r = - 0,041$; $p>0,05$).

Boy ile total D vitamini arasındaki (D vitamini düzeyi arttıkça boy uzunluğu artan) %24,8 düzeyindeki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,248$; $p=0,001$; $p<0,01$). (Şekil- 4.3.)



Şekil 4.3:Total D Vitamini ile Boy İlişkisi

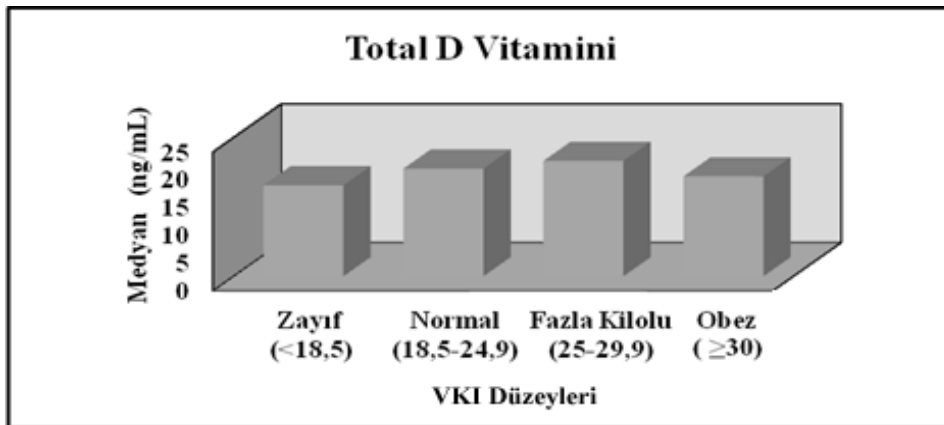
Kilo ile total D vitamini arasındaki (kilo düzeyi arttıkça D vitamini düzeyi artan) %25,5 düzeyindeki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,255$; $p=0,001$; $p<0,01$). (Şekil- 4.4.)



Şekil 4.4: Kilo ile Total D Vitamini İlişkisi

Bel çevresi ile total D vitamini arasındaki (bel çevresi arttıkça D vitamini düzeyi artan) %18,6 düzeyindeki zayıf pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,186$; $p=0,001$; $p<0,01$).

VKİ ile total D vitamini arasındaki (VKİ düzeyi arttıkça D vitamini düzeyi artan) %18,1 düzeyindeki zayıf pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,181$; $p=0,001$; $p<0,01$). VKİ düzeylerine göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığa neden olan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; VKİ düzeyi zayıf olan olguların D vitamini değerleri VKİ düzeyi normal ve fazla kilolu olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Obez grupta da D vitamini değerleri daha düşük olmasına karşın farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$). (Şekil 4.5) (Tablo 4.6).



Şekil 4.5: VKİ Düzeylerine Göre Total D Vitamini Dağılımı

Tablo 4.6: D vitamini ile VKİ değerlendirmesi

		Total D Vitamini (ng/mL)			P
		N	Ort (Medyan) (ng/mL)	SS	
VKİ Düzeyleri (kg/m ²)	¹ Zayıf (< 18,5)	44	15,05 (16,4)	6,86	^b 0,001** <i>1<2, 1<3</i>
	² Normal (18,5-24,9)	432	19,23 (19,4)	7,85	
	³ Fazla Kilolu (25-29,9)	90	21,37 (20,8)	8,87	
	⁴ Obez (≥30)	14	20,28 (18,0)	8,14	

^bKruskal Wallis Test***p*<0,01

Kalsiyum alım düzeyine göre olguların kandaki Ca düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,031$; $p<0,05$). Günlük Ca tüketimi 500 mg'ın altında olan olguların ortalama Ca değeri $10,03\pm 0,41$ mg/dL, 500-1000 mg arasındakilerin $9,99\pm 0,42$ mg/dL ve 1000 mg'ın üzerinde Ca tüketenlerin ortalama serum Ca değeri ise $10,15\pm 0,41$ mg/dL idi. Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Ca alım düzeyi 1000 mg'ın üzerinde olan olguların kandaki Ca düzeyleri, 500-1000 mg arasında olanlardan anlamlı şekilde yüksekti ($p=0,023$; $p<0,05$). Ca alım düzeyine göre olguların D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Toplam alınan Ca miktarı ile kandaki Ca ve total D vitamini ölçümlerinde de istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($r=0,074$, $p=0,076$; $r=0,045$, $p=0,284$).

Balık tüketimi ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,154$).

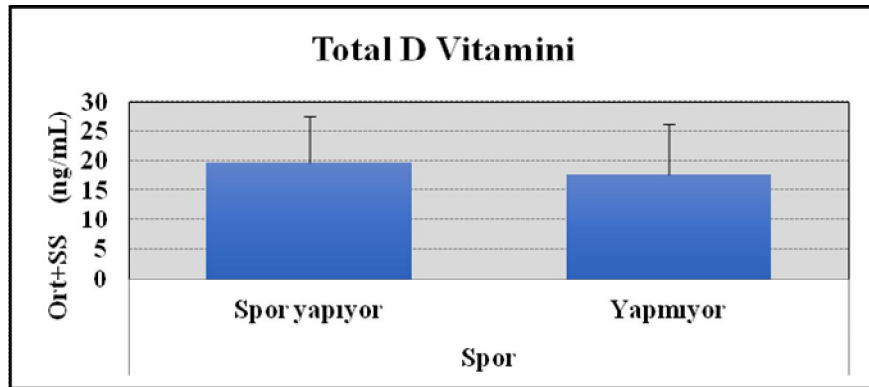
Olguların sigara ve alkol kullanma alışkanlıklarına göre D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığa neden olan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalarda; sigara alışkanlığı olan olguların D vitamini değerleri alışkanlığı olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,012$; $p<0,05$). Cinsiyete göre irdelendiğinde sigara ve alkol kullanan kız öğrencilerin D vitamini düzeyi, alışkanlığı olmayan kız öğrencilere göre daha yüksekti ($p=0,038$; $p=0,040$; $p<0,05$). Sigara içen 5 kız öğrenci ve alkol tüketen 6 kız öğrencinin hepsi açık giyim şeklini tercih eden ve gün içinde güneşli alanda 60 dk'dan fazla zaman geçiren öğrencilerdi. Kız öğrenciler arasında yapılan lineer

regresyon analizinde sigara ve alkol alışkanlıklarının diğer değişkenlerle değerlendirilmesi sonucunda, aslında bu alışkanlıkların D vitamini düzeyini olumlu değil, negatif yönde etkilediği belirlendi (Bak sf 74, Tablo 4.9). Erkek öğrenciler arasında ise anlamlılık yoktu ($p>0,05$).

Güneş koruyucu kullanımına ve cilt rengine göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Gün içinde güneşli alanda geçirilen zamana göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın düzeyde farklılık saptandı. Güneşte kalış süresi arttıkça D vitamini ortalama değerleri de yükselmekteydi. Olgular daha detaylı incelendiğinde 60 dk'nın üzerinde ($n=259$) güneşli alanda zaman geçirmenin 60 dk'nın altında ($n=321$) zaman geçirenlere göre D vitamini düzeyi anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,030$; $p<0,05$). Gün içinde güneşli alanda 15 dk altında ($n=39$) ve üstünde ($n=541$) olarak değerlendirildiğinde ise; olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,096$; $p>0,05$). 15 dk'dan daha uzun süre güneşli alanda bulunan olguların D vitamini düzeyleri ($19,42\pm 7,98$ ng/mL), 15 dk'dan az bulunanlara ($17,19\pm 8,90$ ng/mL) göre daha yüksek olmasına karşın aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Fiziksel aktivite yapma durumuna göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,021$; $p<0,05$). Fiziksel aktivite yapan olguların D vitamini değeri (ort. $19,65$ ng/mL), yapmayan olgulara (ort. $17,71$ ng/mL) göre anlamlı düzeyde yüksekti. (Şekil- 4.6.) (Tablo 4.7.)



Şekil 4.6: Spor Yapma Durumuna Göre Total D Vitamini Dağılımı

Fiziksel aktivite süresine göre de olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,034$; $p<0,05$). 60 dk'nın üzerinde aktivite yapan grupta diğer iki gruba göre D vitamini ortalama değerleri yüksek olmasına karşın anlamlı farklılık 15-60 dk ile 60 dk'nın üzerinde aktivite yapanlarda idi. 15 dk'nın altında aktivite yapan grubun sayısı az olduğu için, olgular fiziksel aktivite süresi 60 dk'nın üzerinde ve altında olmak üzere yeniden değerlendirildiğinde ise 60 dk'nın üzerinde fiziksel aktivite yapan grubun D vitamini değerleri aktivite süresi 60 dk'nın altında olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,018$; $p<0,05$).

Okulda 5 saatten az zaman geçirenlerde, 5 saatten fazla geçirenlere göre ortalama D vitamini değerleri daha yüksek olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. (Tablo 4.7.)

Giyim özelliklerine göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$). Kapalı giyinmeyi tercih eden kız öğrencilerin D vitamini düzeyi (ort. $8,6 \pm 9,49$ ng/mL) açık giyinmeyi tercih eden öğrencilere (ort. $19,3 \pm 9,49$ ng/mL) göre anlamlı düzeyde düşüktü. Giyim tarzı açık olan kızlar ile erkeklerin D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde anlamlılık devam etti ($p=0,002$; $p<0,01$); erkeklerin D vitamini düzeyleri (ort. $21,70 \pm 6,89$), açık kızlardan (ort. $19,3 \pm 9,49$ ng/mL) anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 4.7: Demografik Özelliklere Göre D Vitamininin Değerlendirilmesi

		Total D Vitaminini			P
		n	Ort(ng/mL)	SS	
Kalsiyum Alımı	< 500 mg	288	19,05	7,98	^a 0,482
	500-1000 mg	237	19,26	8,03	
	> 1000 mg	55	20,48	8,60	
Balık Tüketimi	Hiç almıyor	118	18,73	8,94	^a 0,154
	Hft. 1-2 kez	190	20,19	8,11	
	Ayda 1-2 kez	272	18,86	7,58	
Alışkanlık	¹ Sigara	22	23,94	6,95	^a 0,003** ^c 1>3 0,012
	² Alkol	16	23,12	5,21	
	³ Yok	542	18,13	9,73	
Kızlarda Alışkanlık; (Medyan)	¹ Sigara	5	25,06(24,7)	9,82	^d 0,016*
	² Alkol	6	22,50 (21,1)	5,12	
	³ Yok	265	16,29 (15,9)	8,33	
Erkeklerde Alışkanlık; (Medyan)	¹ Sigara	17	23,62 (24,9)	6,22	^d 0,112
	² Alkol	10	23,49 (23,9)	5,50	
	³ Yok	277	21,52 (20,5)	6,96	
Cilt Rengi	Esmer	228	20,01	7,94	^b 0,074
	Esmer Olmayan	352	18,79	8,11	
Güneş Koruyucu Kullanımı	Var	108	18,62	8,70	^b 0,351
	Yok	472	19,42	7,91	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	< 15 dk	39	17,19	8,90	^a 0,059
	15-60 dk	282	18,83	8,72	
	> 60 dk	259	20,06	7,06	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	< 60 dk	321	18,63	8,74	^b 0,030*
	> 60 dk	259	20,06	7,06	
Fiziksel Aktivite	Yapıyor	466	19,65	7,91	^b 0,021*
	Yapmıyor	114	17,71	8,49	
Fiziksel Aktivite Süresi	¹ < 15 dk	41	20,41	8,19	^a 0,034** ^c 2<3
	² 15-60 dk	312	18,99	8,05	
	³ > 60 dk	113	21,19	7,24	
Fiziksel Aktivite Süresi	< 60 dk	353	19,16	8,06	^b 0,018*
	> 60 dk	113	21,18	7,24	
Okulda Geçen Zaman	< 5 saat	285	19,74	8,05	^b 0,164
	> 5 saat	295	18,81	8,05	
		N	R	P	
Okulda Geçen Zaman		580	-0,070	0,093	

^aOneway ANOVA Test (Tek Yönlü Varyans Analizi)^bStudent-t Test^cTukey HSD Test r=Spearman Korelasyon Katsayısı^dKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

4.3.1. Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi

Univaryat (tek değişkenli) analizlerde etkileri istatistiksel olarak anlamlı olan veya anlamlılığa yakın bulunan ($p < 0,100$) değişkenlerin D vitamini düzeyine etkilerinin birlikte incelenebilmesi için Lineer Regresyon Modellemesi gerçekleştirildi. Cinsiyet, yaş, bel çevresi, VKİ, alışkanlıklar, cilt rengi, gün içerisinde güneşli alanda geçirilen zaman, fiziksel aktivite yapma, sınıf, PTH, ALP ve Ca değişkenleri ile yapılan lineer regresyon analizinde değişkenlerin D vitamini düzeyine etkisi yaklaşık % 22,8 idi ($R^2=0,228$). Cinsiyet, bel çevresi, VKİ, sınıf, alışkanlık, PTH ve Ca değişkenlerinin D vitamini düzeyi ile etkileşim içinde oldukları görüldü. Beta (β) değerleri modeldeki diğer bağımsız değişkenlerin etkileri sabit tutulduğunda ilgili değişkenin bağımlı değişken üzerine olan etkisini göstermektedir. Modelde cinsiyet değişkeninin etkisi anlamlı bulundu ve erkek olma durumunun D vitamini üzerinde 3,932 kat artışa neden olduğu gözlemlendi ($\beta:3,932$; $p:0,001$). Diğer değişkenlerin etkileri sabit tutulduğunda bel çevresinde gözlenecek bir birimlik artışın D vitamini düzeyi üzerinde 0,136 birimlik bir azalışa neden olduğu saptandı ($\beta:-0,136$; $p:0,020$). VKİ düzeyinde gözlenecek bir birimlik artışın ise D vitamini düzeyi üzerinde 0,543 birimlik bir artışa neden olduğu saptandı ($\beta:0,543$; $p:0,001$). Sınıf değişkeninin etkisi anlamlı bulunmuş olup, 1. sınıf öğrencisi olma durumunun D vitamini üzerinde 3,447 kat artışa neden olduğu gözlenirken ($\beta:3,447$; $p:0,001$), 2. sınıf öğrencisi olma durumunun D vitamini üzerinde 2,669 kat artışa neden olduğu saptandı ($\beta:2,669$; $p:0,005$). Alışkanlık değişkeninin etkisi anlamlı bulunmuş olup, sigara alışkanlığı olma durumunun D vitamini üzerinde 3,853 kat artışa neden olduğu gözlenirken ($\beta:3,853$; $p:0,014$), alkol alışkanlığının D vitamini üzerinde 3,016 kat artışa neden olduğu saptandı ($\beta:3,016$; $p:0,095$). Bu bulgu cinsiyet ve giyim tarzı değişkenleri de katılarak yeniden değerlendirildiğinde sigara ve alkol alışkanlığının aslında D vitamini düzeyini negatif yönde etkilediği ve sigara ve alkol alışkanlıklarının D vitamini düzeyini 2,334 kat düşürdüğü saptandı (Bak sf 74, Tablo 4.9). PTH düzeyinde oluşacak bir birimlik artışın ise D vitamini düzeyi üzerinde 0,124 birimlik bir azalışa neden olduğu saptandı ($\beta:-0,124$; $p:0,001$). Ca düzeyinde oluşacak bir birimlik artışın ise D vitamini düzeyi üzerinde 2,548 birimlik bir artışa neden olduğu saptandı ($\beta:2,548$; $p:0,001$). Modelde yaş, cilt rengi, gün içerisinde güneşli alanda geçirilen zaman, fiziksel aktivite yapma ve ALP'nin D vitamini düzeyi ile ilişkili olmadığı görüldü. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8: D vitamini düzeyiyle etkileşim içinde olan parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	SH	T	P	β için %95 GA	
					AL	ÜL
Sabit	-8,868	8,319	-1,066	0,287	-25,208	7,473
Cinsiyet (erkek)	3,932	0,793	4,957	0,001**	2,374	5,490
Yaş	0,563	0,447	1,259	0,209	-0,316	1,442
Bel çevresi	-0,136	0,058	-2,332	0,020*	-0,250	-0,021
VKİ	0,543	0,164	3,311	0,001**	0,221	0,865
Alışkanlık (sigara)	3,853	1,566	2,460	0,014*	0,777	6,930
Alışkanlık (alkol)	3,016	1,817	1,660	0,097	-0,552	6,585
Cilt.rengi	0,364	0,619	0,588	0,557	-0,851	1,579
Güneşli alanda zaman	0,634	0,621	1,022	0,307	-0,584	1,853
Fiziksel aktivite	0,230	0,773	0,297	0,767	-1,289	1,749
Sınıf (1)	3,447	0,874	3,943	0,001**	1,730	5,165
Sınıf (2)	2,669	0,953	2,801	0,005*	0,798	4,541
Ca	2,548	0,763	3,341	0,001**	1,050	4,047
ALP	-0,003	0,015	-0,197	0,844	-0,032	0,026
PTH	-0,124	0,019	-6,526	0,001**	-0,162	-0,087

SH: Standart Hata

GA: Güven Aralığı

AL: Alt Limit

ÜL: Üst Limit

*p<0,05

**p<0,01

4.3.1.1. Kız Öğrencilerde Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi

Kız öğrenciler arasında yaş, bel çevresi, VKİ, alışkanlıklar, cilt rengi, gün içerisinde güneşli alanda geçirilen zaman, fiziksel aktivite yapma, sınıf, giyim tarzı, PTH, ALP ve Ca değişkenleri ile yapılan lineer regresyon analizinde değişkenlerin D vitamini düzeyine etkisi yaklaşık % 37,9 idi ($R^2=0.379$). Modelde sınıf, giyim tarzı, alışkanlık, PTH ve Ca'un D vitamini düzeyinde etkili olduğu görüldü. Özellikle giyim tarzı kapalı olma durumunun D vitamini düzeyini 8,883 kat düşürdüğü gözlemlendi. Giyim tarzı katılarak yapılan analizde sigara ve alkol alışkanlığının aslında D vitamini düzeyini negatif yönde etkilediği; sigara ve alkol alışkanlığının D vitamini düzeyini 2,334 kat düşürdüğü saptandı. (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: Kız öğrencilerde D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	SH	T	P	β için %95 GA	
					AL	ÜL
Sabit	19,973	11,841	1,687	0,093	-3,339	43,285
Yaş	0,771	0,594	1,298	0,195	-0,399	1,941
Bel çevresi	-0,036	0,091	-0,392	0,695	-0,215	0,144
VKİ	0,248	0,150	1,650	0,100	-0,048	0,544
Alışkanlık	-2,334	0,975	-2,394	0,017**	-4,253	-0,415
Cilt rengi	-1,084	0,871	-1,244	0,215	-2,799	0,631
Güneşli alanda zaman	0,375	1,300	0,288	0,773	-2,186	2,935
Fiziksel aktivite	0,329	0,444	0,740	0,460	-0,546	1,203
Sınıf	-1,975	0,549	-3,597	0,001**	-3,056	-0,894
Giyim	-8,883	0,925	-9,599	0,001**	-10,705	-7,061
Ca	2,423	1,032	2,349	0,020**	0,392	4,454
ALP	-0,006	0,023	-0,275	0,783	-0,051	0,039
PTH	-0,087	0,022	-3,895	0,001**	-0,131	-0,043

SH: Standart Hata Limit

GA: Güven Aralığı

AL: Alt Limit

ÜL: Üst

*p<0,05

**p<0,01

4.3.1.2. Erkek Öğrencilerde Demografik ve Biyokimyasal Parametrelerin D Vitamini Üzerine Etkisinin Lineer Regresyon Modellemesi İle İncelenmesi

Erkek öğrenciler arasında yaş, bel çevresi, VKİ, alışkanlıklar, cilt rengi, gün içerisinde güneşli alanda geçirilen zaman, fiziksel aktivite yapma, sınıf, PTH, ALP ve Ca değişkenleri ile yapılan lineer regresyon analizinde değişkenlerin D vitamini düzeyine etkisi yaklaşık % 13,2 idi ($R^2=0.132$). Modelde bel çevresi, VKİ, sınıf ve PTH'nın D vitamini düzeyine etkili olduğu saptandı. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10: Erkek öğrencilerde D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	B	SH	T	P	β için %95 GA	
					AL	ÜL
Sabit	27,240	3,373	8,077	0,000**	20,603	33,877
Yaş	-0,409	0,578	-0,708	0,479	-1,546	0,728
Bel çevresi	-0,157	0,065	-2,401	0,017**	-0,286	-0,028
VKİ	0,616	0,195	3,158	0,002**	0,232	0,999
Alışkanlık	-0,680	0,533	-1,275	0,203	-1,730	0,370
Cilt rengi	0,274	0,757	0,362	0,718	-1,215	1,763
Güneşli alanda zaman	2,270	2,398	0,947	0,345	-2,450	6,990
Fiziksel aktivite	-0,631	0,613	-1,030	0,304	-1,836	0,575
Sınıf	-1,953	0,533	-3,665	0,000**	-3,002	-0,905
Ca	0,817	0,946	0,863	0,389	-1,045	2,678
ALP	-0,006	0,018	-0,362	0,718	-0,041	0,028
PTH	-0,129	0,030	-4,276	0,000**	-0,189	-0,070
SH: Standart Hata	GA: Güven Aralığı		AL: Alt Limit		ÜL: Üst Limit	

*p<0,05

**p<0,01

4.3.2. D Vitamini eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik durumunun demografik özellikler ve biyokimyasal değerler ile karşılaştırılması

4.3.2.1. Demografik Özelliklerle Karşılaştırılması

D vitamini düzeyi 30 ng/mL ve üzeri olan olguların yaşları D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ve 20 ng/mL'nin altında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşüktü ($p=0,084$; $p>0,05$).

Cinsiyet ayırımı yapılmadan toplam değerlendirmede D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az olan grubun 21 ng/mL-29 ng/mL ve 30 ng/mL'den yüksek olanlara göre boylarının daha düşük olduğu ve bu farklılığın anlamlı olduğu görüldü ($p=0,001$; $p<0,01$). Ancak kızlar ve erkekler boy uzunluğu açısından ayrı ayrı incelendiğinde D vitamini düzeylerine göre anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü.

Kilo açısından toplam olguların değerlendirilmesinde D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az olan olguların kilo ölçümleri, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ve 30 ng/mL ve daha fazla olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,01$). Cinsiyete göre değerlendirmede ise hem kız hem de erkeklerde anlamlı olmasa da aynı durum geçerliydi.

Toplam olgu bazında değerlendirildiğinde D vitamini düzeyi arttıkça bel kalınlığının da anlamlı şekilde arttığı görüldü. 20 ng/mL'den az olan olguların bel çevresi ölçümleri, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arasında olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,018$; $p<0,05$). Kız ve erkek gruplar ayrı ayrı incelendiğinde ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Tüm olgular değerlendirildiğinde, D vitamini düzeylerine göre VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az olan olguların VKİ ölçümleri, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ile 30 ng/mL ve daha fazla olan olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,042$; $p=0,004$; $p<0,05$). Kız ve erkekler ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da VKİ'ye paralel olarak D vitamini düzeyinin de arttığı görüldü. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11:D Vitamini Düzeyine Göre Demografik Değişkenlerinin Değerlendirilmesi-1

		D Vitamini			P
		≤ 20 ng/mL (n=314)	21 - 29 ng/mL (n=215)	≥ 30 ng/mL (n=51)	
		Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		19,16±1,05	19,23±0,94	18,88±0,89	<i>"0,084</i>
Boy (cm)	Kız	164,8±5,6	165,7±5,5	164,5±6,1	<i>"0,467</i>
	Erkek	178,7±6,1	178,1±6,1	179,0±6,0	<i>"0,673</i>
	Toplam	170,7±9,0	173,7±8,4	173,6±9,3	<i>"0,001**</i>
Kilo (kg)	Kız	57,28±8,11	58,30±7,55	58,74±7,20	<i>"0,529</i>
	Erkek	73,65±13,02	74,02±10,22	77,94±12,15	<i>"0,171</i>
	Toplam	64,27±13,25	68,39±12,01	70,78±14,13	<i>"0,001**</i>
Bel Çevresi (cm)	Kız	69,4±7,2	69,3±6,0	70,8±7,5	<i>"0,674</i>
	Erkek	81,5±11,0	81,9±8,6	81,7±8,1	<i>"0,981</i>
	Toplam	74,6±10,8	77,1±9,7	77,7±9,4	<i>"0,009**</i>
VKİ (kg/m²)	Kız	21,08±2,72	21,30±2,44	22,01±3,17	<i>"0,340</i>
	Erkek	23,03±3,65	23,30±2,70	24,30±3,41	<i>"0,138</i>
	Toplam	21,91±3,29	22,58±2,77	23,44±3,48	<i>"0,001**</i>

^aOneway Anova Test

**p<0,01

D vitamini eksiklik, yetersizlik ve normal olma durumuna istatistiksel olarak etkili faktörler; cinsiyet, alışkanlık ve giyim tarzı olarak belirlendi.

Kızlarda D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az olma oranı erkek olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken (p=0,001; p<0,01); D vitamini düzeyinin 21 ng/mL -29 ng/mL arasında ve 30 ng/mL'nin üzerinde olması oranı erkek olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,001; p<0,01).

D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den düşük olanlarda sigara ve alkol kullanma oranı, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,023; p=0,036; p<0,05). Aynı şekilde D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den düşük olan olguların alışkanlıklarının olmama oranı, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ve 30 ng/mL ve üzeri olan olgulara göre istatistiksel olarak

anlamalı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,044$; $p<0,05$). (Bak sf 74, Tablo 4.9 cinsiyet, giyim tarzı faktörü)

Kapalı giyim tarzı olan kızların % 93,1'inin D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında iken % 5,6'sının 21-29 ng/mL arasında idi. Kapalı kız öğrencilerden sadece 1 tanesinin D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin üzerinde idi ve aradaki farklılıklar anlamlı idi ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

D vitamini düzeyine göre olguların Ca tüketimi, balık tüketimi, cilt rengi, güneş koruyucu kullanımı, gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zaman, fiziksel aktivite yapma oranları, fiziksel aktivite süreleri ve okulda geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p>0,05$). (Tablo 4.12)

Tablo 4.12: D Vitamini Düzeyine Göre Demografik Değişkenlerinin Değerlendirilmesi- 2

		D Vitamini			P
		≤ 20 ng/mL (n=314)	21 - 29 ng/mL (n=215)	≥ 30 ng/mL (n=51)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	180 (57,3)	77(35,3)	19(37,3)	^c 0,001**
	Erkek	134 (42,7)	138 (64,2)	32 (62,7)	
Kalsiyum Tüketimi	<500 mg	165 (52,5)	100 (46,5)	23 (45,1)	^c 0,154
	500-1000 mg	121 (38,5)	97 (45,1)	19 (37,3)	
	>1000 mg	28 (8,9)	18 (8,4)	9 (17,6)	
Balık Tüketimi	Hiç Almıyor	68 (21,7)	41 (19,1)	9 (17,6)	^c 0,252
	Hft. 1-2 kez	93 (29,6)	74 (34,4)	23 (45,1)	
	Ayda 1-2 kez	153 (48,7)	100 (46,5)	19 (37,3)	
Alışkanlık	Sigara	6 (1,9)	13 (6,0)	3 (5,9)	^d 0,020*
	Alkol	4 (1,3)	10 (4,7)	2 (3,9)	^d 0,040*
	Yok	304 (96,8)	192 (89,3)	46 (90,2)	^d 0,001**
Cilt Rengi	Esmer	115 (36,6)	88 (40,9)	25 (49,0)	^c 0,202
	Esmer Olmayan	199 (63,4)	127 (59,1)	26 (51,0)	
Güneş Koruyucu	Kullanıyor	60 (19,1)	38 (17,7)	10 (19,6)	^c 0,901
	Kullanmıyor	254 (80,9)	177 (82,3)	41 (80,4)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	<15 dk	24 (7,6)	12 (5,6)	3 (5,9)	^d 0,828
	15-60 dk	156 (49,7)	102 (47,4)	24 (47,1)	
	>60 dk	134 (42,7)	101 (47,0)	24 (47,1)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	<60 dk	180 (57,3)	114 (53)	27 (52,9)	^c 0,581
	>60 dk	134 (42,7)	101 (47)	24 (47,1)	
Fiziksel Aktivite	Yapıyor	244 (77,7)	179 (83,3)	43 (84,3)	^c 0,218
	Yapmıyor	70 (22,3)	36 (16,7)	8 (15,7)	
Fiziksel Aktivite Süresi	<15 dk	19 (7,8)	17 (9,5)	5 (11,6)	^d 0,345
	15-60 dk	173 (70,9)	111 (62,0)	28 (65,1)	
	>60 dk	52 (21,3)	51 (28,5)	10 (23,3)	
Fiziksel Aktivite Süresi	<60 dk	192 (78,7)	128 (71,5)	33 (76,7)	^c 0,232
	>60 dk	52 (21,3)	51 (28,5)	10 (23,3)	
Okulda Geçen Zaman	< 5 saat	148 (47,1)	109 (50,7)	28 (54,9)	^c 0,499
	> 5 saat	166 (52,9)	106 (49,3)	23 (45,1)	
Giyim (Kız)	Açık	98 (54,4)	72 (93,5)	18 (94,7)	^c 0,001**
	Tam Kapalı	82 (45,6)	5 (6,5)	1 (5,3)	

^aOneway Anova Test^bKruskal Wallis Test^cPearson Chi-Square Test^dFisher Freeman Halton (Monte Carlo)

*p<0,05

**p<0,01

4.3.2.2. D Vitamini düzeyi ile Ca, P, ALP, PTH karşılaştırılması

D vitamini düzeyi 30 ng/mL ve üzeri olan olguların ortalama Ca değerleri, D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az ve 21 ng/mL-29 ng/mL arası olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,008$; $p<0,01$).

D vitamini düzeylerine göre olguların PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre; D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den az olan olguların PTH değerleri, D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ile 30 ng/mL ve üzeri olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,004$; $p<0,01$). D vitamini düzeyi 21 ng/mL-29 ng/mL arası ile 30 ng/mL ve üzeri olan olguların PTH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak PTH değerleri, D vitamini düzeyi 20 ng/mL altında olanlarda ($n=314$) bile vakaların yalnızca %7'sinde 65 pg/mL'nin üzerindeydi.

D vitamini düzeyine göre olguların P ve ALP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: D Vitamini Düzeyine Göre Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

	D Vitamini			P
	≤ 20 ng/mL (n=314)	21 - 29 ng/mL (n=215)	≥ 30 ng/mL (n=51)	
	Ort \pm SD	Ort \pm SD	Ort \pm SD	
Ca (mg/dL)	9,98 \pm 0,43	10,04 \pm 0,39	10,24 \pm 0,41	^a 0,001**
P (mg/dL)	3,90 \pm 0,51	3,88 \pm 0,55	3,91 \pm 0,54	^a 0,911
ALP (U/L)	67,84 \pm 22,71	72,01 \pm 22,95	70,94 \pm 21,61	^b 0,056
PTH (pg/mL)	36,98 \pm 18,53	29,67 \pm 11,27	29,30 \pm 11,96	^b 0,001**

^aOneway Anova Test

^bKruskal Wallis Test

4.4. SINIFLAR ARASINDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞİŞKENLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1. Demografik Özelliklerle Karşılaştırılması

1. sınıf olguların yaş ortalamaları 2. sınıf ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Aynı şekilde 2. sınıf olguların yaş ortalamaları da 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p<0,01$).

2. sınıf olguların bel çevresi ölçümleri 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,041$; $p<0,05$). Diğer sınıflar arasında bel çevresi ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

Sınıfa göre olguların VKİ, kilo ve boy ölçümleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: Sınıflar Arasında Demografik Değişkenlerin Değerlendirilmesi-1

	Sınıf			p
	1. Sınıf (n=300)	2. Sınıf (n=192)	3. Sınıf (n=88)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	18,84±0,65	19,48±0,68	20,60±0,72	<i>"0,001**</i>
Boy (cm)	172,1±8,9	172,4±8,7	171,4±9,4	<i>"0,688</i>
Kilo (kg)	66,64±13,37	66,35±12,69	65,48±13,00	<i>"0,765</i>
Bel Çevresi (cm)	75,4±9,8	77,2±10,7	74,0±11,2	<i>"0,035*</i>
VKİ (kg/m²)	22,38±3,19	22,22±3,08	22,17±3,25	<i>"0,806</i>

^aOneway Anova Test

**** $p<0,01$**

Günlük 1000 mg'ın üzerinde Ca tüketimi 1. sınıflarda %10,7, 2. sınıflarda % 6,8 ve 3. sınıflarda % 11,4 idi ve çok düşüktü. Anlamlılık ise sadece 500-1000 mg Ca tüketen grupta saptandı ($p=0,027$; $p<0,05$); 1. sınıf olguların 500-1000 mg Ca tüketme oranı 2. ve 3. sınıflara göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,019$; $p=0,012$; $p<0,05$).

2. sınıfların güneşte daha çok zaman geçirdikleri görüldü. Özellikle 2. sınıf olguların gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zamanın 15 dk'dan az olma oranı, 1. ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüken ($p=0,001$; $p=0,012$;

$p<0,05$); 60 dk'dan fazla zaman geçirme oranı ise, 1. ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,049$; $p<0,05$). Olguların gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zamanın 15-60 dk arası olma oranları sınıflara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

3. sınıf olguların okulda 5 saatten fazla zaman geçirme oranları, 1. ve 2. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Sınıflarına göre olguların giyim tarzları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$; $p<0,01$). 3. sınıf olguların tam kapalı giyinme oranı, 1. ve 2. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,001$; $p=0,032$; $p<0,05$).

Sınıfa göre olguların cinsiyet dağılımları, balık tüketimleri, alışkanlıklarının dağılımları, cilt renkleri, güneş koruyucu kullanma oranları, fiziksel aktivite yapmaları ve fiziksel aktivite süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). (Tablo 4.15)

Tablo 4.15: Sınıflar Arasında Demografik Değişkenlerin Değerlendirilmesi-2

		Sınıf			P
		1. Sınıf (n=300)	2. Sınıf (n=192)	3. Sınıf (n=88)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	137 (45,7)	90 (46,9)	49 (55,7)	^c 0,247
	Erkek	163 (54,3)	102 (53,1)	39 (44,3)	
Kalsiyum Tüketimi	<500 mg	163 (54,3)	90 (46,9)	35 (39,8)	^c 0,027*
	500-1000 mg	105 (35,0)	89 (46,4)	43 (48,9)	
	>1000 mg	32 (10,7)	13 (6,8)	10 (11,4)	
Balık Tüketimi	Hiç Almıyor	61 (20,3)	44 (22,9)	13 (14,8)	^c 0,539
	Hft. 1-2 kez	102 (34,0)	57 (29,7)	31 (35,2)	
	Ayda 1-2 kez	137 (45,7)	91 (47,4)	44 (50,0)	
Alışkanlık	Sigara	10 (3,3)	7 (3,6)	5 (5,7)	^d 0,512
	Alkol	7 (2,3)	8 (4,2)	1 (1,1)	
	Yok	283 (94,3)	177 (92,2)	82 (93,2)	
Cilt Rengi	Esmer	122 (40,7)	72 (37,5)	34 (38,6)	^c 0,774
	Esmer Olmayan	178 (59,3)	120 (62,5)	54 (61,4)	
Güneş Koruyucu	Kullanıyor	52 (17,3)	40 (20,8)	16 (18,2)	^c 0,619
	Kullanmıyor	248 (82,7)	152 (79,2)	72 (81,8)	
Gün İçinde Güneşli Alanda Geçirilen Zaman	<15 dk	29 (9,7)	3 (1,6)	7 (8,0)	^c 0,002**
	15-60 dk	157 (52,3)	82 (42,7)	43 (48,9)	^c 0,114
	>60 dk	114 (38,0)	107 (55,7)	38 (43,2)	^c 0,001**
Fiziksel Aktivite	Yapıyor	245 (81,7)	152 (79,2)	69 (78,4)	^c 0,701
	Yapmıyor	55 (18,3)	40 (20,8)	19 (21,6)	
Fiziksel Aktivite Süresi	<15 dk	23 (9,4)	11 (7,2)	7 (10,1)	^c 0,614
	15-60 dk	157 (64,1)	109 (71,7)	46 (66,7)	
	>60 dk	65 (26,5)	32 (21,1)	16 (23,2)	
Fiziksel Aktivite Süresi	< 60 dk	180 (73,5)	120 (78,9)	53 (76,8)	^c 0,453
	>60 dk	65 (26,5)	32 (21,1)	16 (23,2)	
Okulda Geçen Zaman	< 5 saat	156 (52,0)	113 (58,9)	16 (18,2)	^c 0,001**
	> 5 saat	144 (48,0)	79 (41,1)	72 (81,8)	
Giyim (Kız)	Açık	81 (59,1)	64 (71,1)	43 (87,8)	^c 0,002**
	Tam Kapalı	56 (40,9)	26 (28,9)	6 (12,2)	

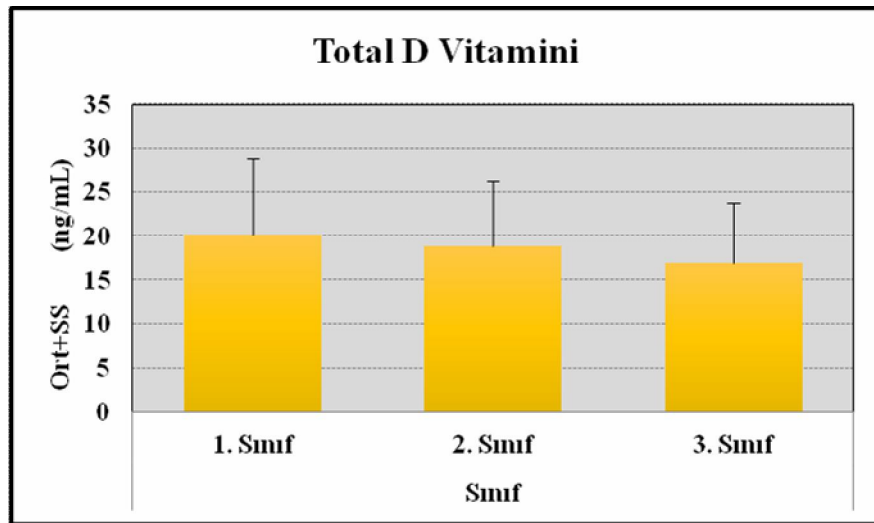
^aOneway Anova Test^bKruskal Wallis Test^cPearson Chi-Square Test^dFisher Freeman Halton (Monte Carlo)

*p<0,05

**p<0,01

4.4.2. D Vitamini Ortalama Değerlerinin Biyokimyasal Parametreler ile Karşılaştırılması

Sınıflara göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). 1. sınıftaki öğrencilerin ortalama D vitamini düzeyi 20,19 ng/mL, 2. sınıftaki öğrencilerin 18,88 ng/mL ve 3. sınıftaki öğrencilerin ortalama D vitamini düzeyi 16,98 ng/mL idi. Sınıf büyüdükçe D vitamini değerleri düşmekteydi ve 3. sınıftaki öğrencilerin D vitamini değerleri, 1. sınıftakilere göre anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0,003$; $p<0,01$). D vitamini eksikliği, yetersizliği ve yeterliliğine bakıldığında ise yine sınıflar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,009$; $p<0,01$). 1. sınıf öğrencilerin %50,3'ü, 2. sınıf öğrencilerin %56,3'ü ve 3. sınıf öğrencilerin %62,5'inin D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında idi. 1. sınıf öğrencilerin %37,0'sinin, 2. sınıf öğrencilerin %38,0'inin ve 3. sınıf öğrencilerin %35,2'sinin D vitamini düzeyi 21-29 ng/mL idi. 1.sınıf öğrencilerin %12,7'sinde, 2. sınıfların %5,7'inde ve 3. sınıfların %2,3'ünün D vitamini düzeyi 30 ng/mL ve üzerinde idi. 1. sınıfların D vitamini düzeyinin 30 ng/mL ve üzerinde olma oranı 2. sınıf ($p=0,012$) ve 3. sınıf ($p=0,005$) öğrencilere göre anlamlı düzeyde yüksekti. 3. sınıfların D vitamini düzeyinin 20 ng/mL ve altında olma oranı ise 1. sınıflara göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,044$). (Şekil-4.7.) (Tablo 4.16) (Tablo 4.17) .



Şekil 4.7: Sınıflara Göre Total D Vitamini Dağılımı

Tablo 4.16: Sınıflar arasında D vitamini eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik durumu

	D Vitamini				
	≤ 20 ng/mL (n=314)	21 – 29 ng/mL (n=215)	≥ 30 ng/mL (n=51)		
	n (%)	n (%)	n (%)		
Sınıf	1.sınıf	151 (48,1)	111 (51,6)	38 (74,5)	^c 0,009**
	2.sınıf	108 (34,4)	73 (34,0)	11 (21,6)	
	3.sınıf	55 (17,5)	31 (14,4)	2 (3,9)	

^cPearson Chi-Square Test

Tüm sınıflar için ortalama Ca değerleri normal sınırlarda olmasına karşın; 2. sınıf olguların Ca değerleri 1. sınıf ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanırken ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$); 1. sınıf ve 3. sınıf olguların Ca ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

1. sınıf olguların ALP değerleri 2. sınıf ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,025$; $p=0,001$; $p<0,05$). Aynı şekilde 2. sınıf olguların ALP değerleri de 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,036$; $p<0,05$).

Sınıflara göre olguların P ve PTH değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$). (Tablo 4.17)

Tablo 4.17: Sınıflar Arasında Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

	Sınıf			<i>p</i>
	1. Sınıf (n=300)	2. Sınıf (n=192)	3. Sınıf (n=88)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
D Vitamini (ng/mL)	20,19±8,67	18,88±7,38	16,98±6,79	^a 0,003**
Ca (mg/dL)	10,06±0,42	9,92±0,34	10,16±0,51	^a 0,001**
P (mg/dL)	3,91±0,51	3,89±0,52	3,85±0,59	^a 0,691
ALP (U/L)	73,08±25,73	67,45±18,31	62,84±18,32	^b 0,001**
PTH (pg/mL)	34,25±16,96	33,12±15,77	32,39±13,52	^b 0,715

^aOneway Anova Test^bKruskal Wallis Test

5. TARTIŞMA

D vitamininin kemik mineral metabolizmasındaki önemli rolü 1900'lü yıllardan beri bilinmektedir. Ancak vücutta bir çok dokuda vitamin D'ye ait reseptörlerin saptanmasıyla, bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya konulmuştur. D vitamininin; immün sistem, enfeksiyonlar, diyabet, kanser, obezite, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkisinin bulunması tüm dünyada yankı uyandırmış, D vitamini konusunda çalışmalar artmış ve D vitamini eksikliği önem kazanmıştır (23,62). D vitamini eksikliği özellikle gebelerde, sütçocuklarında, adolesanlarda ve yaşlılarda sık görülmekte ve önemli sağlık sorunlarına yol açmaktadır (3,4,5). Adolesan dönemi fiziksel ve psikososyal gelişim sürecini içeren önemli bir dönemdir. DSÖ'ne göre 10-19 yaş arası dönem adolesan dönemi, 15-24 yaş arası dönem gençlik dönemi olarak tanımlanmaktadır (15,139). D vitamini eksikliği için risk grubunda olan çocuk ve adolesanlarla ilgili çalışmalarda D vitamini yetersizliğinin adolesanlarda çocuklardan daha sık olduğu vurgulanmıştır (148,153,154).

25(OH)D, vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi olup, dolaşımdaki en önemli D vitamini şeklidir. Sağlıklı bir yaşam için D vitamininin gerekli ve önemli olduğu bilinmektedir. D vitamininin normal düzeyleri için değişik görüşler olsa da serum PTH seviyesinde değişikliğe yol açmayan D vitamini düzeyleri yeterli olarak değerlendirilmektedir. Institute of Medicine'a göre 20 ng/mL üstündeki değerler D vitamini yeterliliği olarak tanımlanırken, Chapuy ve arkadaşları ile Holick ve arkadaşlarının çalışmaları 30 ng/mL ve üstündeki değerlerde PTH düzeyinde değişiklik olmaması nedeni ile yeterlilik sınırı için 30 ng/mL değeri kullanılmaktadır (66,121,123). Amerikan Endokrin Topluluğu da yeterlilik sınırı için 30 ng/mL ve üstünü normal D vitamini düzeyleri olarak kabul etmektedir (61). Çalışmalarda da bu farklı sınıflandırmalar kullanılmıştır. Absoud ve arkadaşlarının Büyük Briyanya'da 4-18 yaşları arasındaki 1102 çocuk ve genç ile yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya katılanların %35'inde D vitamini yetersizliği (< 20 ng/mL) saptanmış ve 14-18 yaşları arasındaki gençlerin D vitamini düzeyleri, 4-8 yaşları arasındaki çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (154). Gordon ve arkadaşlarının ABD'de yaptıkları bir çalışmada

307 sağlıklı adolesanın D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve çalışmaya katılanların % 24,1'inde D vitamini eksikliği (≤ 15 ng/mL), % 4,6'sında ciddi D vitamini eksikliği (≤ 8 ng/mL), % 42'sinde D vitamini yetersizliği (16-20 ng/mL) saptanmıştır (2). Santarosa ve arkadaşlarının Brezilya'da 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 16-20 yaşları arasındaki 136 adolesan D vitamini eksikliği açısından incelenmiştir. Bu çalışmada ortalama D vitamini düzeyi 29 ng/mL saptanmış olmasına karşın çalışmaya katılanların %60'ında D vitamini yetersizliği (< 30 ng/mL) olduğu gösterilmiş, ancak olguların hiçbirinde D vitamini düzeyi 10 ng/mL'nin altında saptanmamıştır (156). Anouti ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirlikleri'nde 208 üniversite öğrencisi ile yürüttükleri çalışmada ise sadece üç erkek öğrencinin D vitamini düzeyi normal sınırdaki (≥ 30 ng/mL) bulunmuştur (17). Zabihyeganeh ve arkadaşlarının İran'da 20-30 yaşlarındaki sağlıklı genç tıp fakültesi öğrencilerinde yaptıkları çalışmada; öğrencilerin ortalama D vitamini düzeyi 16.8 ± 4.7 ng/mL saptanmıştır. %99'unda 25(OH)D düzeyi 30 ng/mL'nin altında ve %77'sinde 20 ng/mL'nin altında bulunmuştur (158). Vierucci ve arkadaşlarının İtalya'da yürüttükleri çalışmada ise 10 ile 21 yaşları arasındaki 427 sağlıklı adolesanın D vitamini değerleri ölçülmüş ve %82,2' sinde D vitamini düzeyi yeterlilik sınırının altında, %49,9'unda eksiklik (≤ 20 ng/mL), %32,3'ünde yetersizlik (< 30 ng/mL) saptanmıştır (159). Ülkemizde de Andıran ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada 0-16 yaşları arasında 440 çocuk ve adolesan vitamin D eksikliği açısından incelenmiş ve 15 ng/mL altındaki değerler D vitamini eksikliği, 15-20 ng/mL arasındaki değerler yetersizlik ve 20 ng/mL üstündeki değerler D vitamini yeterliliği olarak yorumlanmıştır. Çocukların % 40'ında D vitamini düzeyi 20 ng/mL altında bulunmuştur (20). Çalışmamızda Amerikan Endokrin Topluluğu'nun D vitamini sınıflaması kullanılmış olup 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/mL ve altı olması eksiklik, 21-29 ng/mL arası yetersizlik, 30 ng/mL ve üstünde olması normal olarak kabul edilmiştir (61). Bu sınıflamaya göre çalışmamızda öğrencilerin yalnızca % 8,8'inin D vitamini düzeyi yeterli, % 91,2'sinin ise D vitamini düzeyi yetersizlik veya eksiklik durumunda idi (% 54,1 öğrencide D vitamini eksikliği, % 37,1 öğrencide ise D vitamini yetersizliği). Ayrıca öğrencilerin %14'ünde 10 ng/mL 'nin altında olan ciddi D vitamini eksikliği saptandı. Çalışmamızda sağlıklı adolesan ve genç erişkin tıp fakültesi öğrencilerimizde D vitamini eksikliği prevalansı; çok benzer gruplar olmasa da Büyük Britanya, Brezilya, Amerika, İtalya ve ülkemizdeki Andıran ve arkadaşlarının çalışmalarına göre çok daha yüksek, İran ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan

çalışmalara göre ise daha düşük bulundu. İnan ve Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki bu ciddi düşüklüğün daha sonra tartışılan giyim tarzı ile yakın ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Rockell ve arkadaşlarının Yeni Zelanda'da 5-14 yaşları arasındaki 1585 ocuk ve adolesanda yaptıkları bir çalışmada, çalışmaya katılanların %31'inde D vitamini düzeyi 15 ng/mL'nin altında bulunmuş ve kızların D vitamin düzeyi erkeklere göre daha düşük saptanmıştır (153). Birleşik Arap Emirlikleri, İnan çalışmalarında ve Andıran ve arkadaşlarının çalışmalarında yine kız ğrencilerin D vitamini düzeyi erkek öğrencilere göre daha düşük bulunmuştur (17,20,158). Meta analiz sonuçlarına göre vitamin D yetersizliği açısından adolesan ve genç olmanın kendi başına bir risk faktörü olduğu ve vitamin D yetersizliğinin kızlarda erkeklere göre daha sık olduğu vurgulanmıştır (148,153,160). Çalışmamızda da bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde kız ğrencilerin D vitamini düzeyi erkek öğrencilere göre belirgin düşük bulundu. Kızların zayıf olma oranı, günlük tükettikleri Ca miktarı, güneş koruyucu kullanma oranları ve okulda geçirdikleri zaman erkek öğrencilere göre daha yüksek iken; güneşli alanlarda zaman geçirme ve fiziksel aktivite oranları erkek öğrencilere göre daha düşük idi. Erkek ğrencilerin ise boy uzunlukları, kiloları ve VKİ değerleri, sigara içme alışkanlığı, cilt renklerinin esmer olma oranı kız öğrencilere göre daha yüksekti; ayrıca kız öğrencilere göre fiziksel aktivitelere daha fazla zaman ayırmakta ve güneşli alanda daha çok zaman geirmekteydiler. Kız ve erkek öğrenciler arasında yaş, alkol kullanma alışkanlığı ve balık tüketimi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kız ğrencilerin % 32'si tam kapalı giyim tarzını tercih etmekteydi. Kapalı giyim tarzını tercih eden kızlarda diğerlerine göre anlamlı olarak D vitamini düzeyi düşük olmasına karşın; açık giyim tarzını tercih eden kız öğrencilerde de erkek öğrencilere göre D vitamini düzeyi daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer değişkenler sabit tutularak yapılan regresyon analizinde kız olmanın D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olduğu ve kapalı giyinme tarzının bu riski daha da artırdığı gösterildi.

D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan Ca ve P emilimi azalır. Belli bir eşik değerin altına düşen Ca değeri, PTH'nın yükselmesine sebep olur ve kemikten Ca rezorbsiyonunu artırarak normokalsemiyi sağlamaya çalışır. D vitamini eksikliğinde Ca düşük veya normal, P düşük, PTH ve ALP ise artmıştır (62). Adolesan döneminde ciddi ve uzamış D vitamini eksikliği, çocuklardan farklı olarak asemptomatik seyredebilir ve farkedilmeyebilir. Teşhis sıklıkla kemik ağrısı, proksimal miyopati, kemik kırıkları ile

başvuranlarda düşük D vitamini düzeyi, düşük serum P düzeyi, sınırda düşük Ca düzeyi ve yükselmiş ALP ile koyulur. Vitamin D eksikliği olan çocuklar ile adolesanlar kıyaslandığında, adolesanların serum Ca ve P düzeyleri daha yüksek; PTH ve ALP düzeyleri ise daha düşük seviyededir. Bunun nedeni adolesanların daha fazla kemik kitlesine sahip olması sebebi ile daha fazla Ca ve P deposuna sahip olmaları ve seks steroidleri ve IGF-1 düzeylerinin çocuklara göre daha yüksek düzeyde olmasıdır. Bu özellikler de gençlerin D vitamini eksikliğine adaptasyonlarının çocuklara göre daha iyi olmasını sağlamaktadır (151). Çalışmamızda da gençlerin Ca, P, ALP ve PTH ortalama değerleri normal sınırlarda idi. D vitamini eksikliği olan grupta da Ca, P, ALP ve PTH ortalama değerleri normal aralıkta idi. Ancak D vitamini düzeyi arttıkça Ca ve ALP düzeyinin arttığı ve D vitamini ile PTH arasında negatif bir korelasyon olduğu görüldü. D vitamini ile P arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kemik yaşının kızlarda 15, erkeklerde ise 16 yaş bulunması ve son 1 yıl içinde büyüme hızının 1 cm'den az saptanması durumunda birey erişkin nihai boya ulaşmış kabul edilir ve bu durumda epifizler kapanarak, büyüme sonlanmış olur (133). Genel olarak ALP kemik yapımının yani osteoblastik aktivitenin göstergesidir. ALP düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilir. Büyümenin hızlı olduğu yenidoğan ve adolesan dönemlerinde fizyolojik olarak yüksektir (71,72). Çalışmamızda 1. sınıflarda ALP ve PTH değerleri diğer sınıflara göre daha yüksekti. Yine 1. sınıf öğrencilerin yaş ortalaması 18,84 yıldır ve diğer sınıflara göre daha düşüktü. ALP ve PTH'daki yüksekliğin sebebinin kemikleşmenin 1. sınıflarda hala devam ediyor olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü ve böyle bir durumda da bu gençlerde ALP ve PTH normal sınırlarının erişkin grubuna göre değil, adolesan dönemine göre değerlendirilmesinin daha uygun olacağı sonucuna varıldı. İran çalışmasında da 20-30 yaşları arasındaki gençlerin %99'unda D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında olmasına rağmen, öğrencilerin sadece %26'sında sekonder hiperparatiroidizm saptanmıştır; bu nedenle PTH normal sınırlarının 10-50 pg/mL olarak alınmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır (158). Çalışmamızda ise D vitamini düzeyi 20 ng/mL altında olan (n=314) öğrencilerin yalnızca %7'sinde PTH değeri 65 pg/mL'nin üzerindeydi. Sonuç olarak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu düşünüldü.

Yaş ile D vitamini düzeyi arasında negatif bir korelasyon vardır. Yaşlılıkta daha fazla kapalı ortamda kalınması, daha çok yatağa bağımlı hale gelme ve sedanter yaşam

tarzı tercih edilmesi nedeni ile D vitamini düzeyleri düşüktür. Adolesan yaş grubunda da çocukluk dönemine göre D vitamini düzeyi daha düşüktür (8,148). Büyük Briyanya çalışmasında da 14-18 yaşları arasındaki gençlerin D vitamini düzeyleri, 4-8 yaşları arasındaki çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (154). Absoud ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ile birlikte D vitamini düzeyinin azaldığı; yine Andıran ve arkadaşlarının çalışmasında da yaş ile D vitamini arasında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür (20,154). Bizim çalışmamızda öğrencilerin yaş ortalamaları 19,16 yıldır ve yaş ile total D vitamini arasında negatif bir ilişki görülse de bu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Yine D vitamini düzeyi 30 ng/mL ve üzeri olan olguların yaşları; D vitamini düzeyi 21 ng/mL -29 ng/mL arası ve 20 ng/mL'den düşük olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşüktü.

Wortsman ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada sağlıklı obez ve normal kilodaki bireylere UVB ışını verildikten sonra 25(OH)D vitamini düzeyi ölçülmüş ve obez bireylerin bazal D vitamini düzeyleri obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. 24 saat tüm vücut UVB ışınından sonra ölçülen değerlerde de vitamin D düzeylerindeki artış obez bireylerde obez olmayanlara göre %57 daha düşük saptanmıştır. Obez bireylerdeki D vitamini düşüklüğünü; D vitamininin vücuttaki yağ dokusuna dağılarak depolanmasına bağlamışlardır (13). Daniel ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada obez bireylerin D vitamini eksikliği olma ihtimali normal kilolu bireylere göre 1,65 kat daha fazla saptanmış; fazla kilolu bireylere göre ise eşdeğer (1,04 kat) olduğu görülmüştür (161). Samuel ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise fazla kilolu ve obez bireylerin D vitamini düzeyinin 30 ng/mL üstünde olma olasılığı normal kilolulara göre %24 ve %55 daha az saptanmıştır (162). Reinehr ve arkadaşlarının çalışmasında ise 133 obez ve 23 obez olmayan çocuk D vitamini açısından incelenmiş ve obez çocukların obez olmayanlara göre D vitamini düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Obez çocuklardan 67 tanesi 1 sene boyunca diyet programına alınmış ve 35 obez çocuk kilo verebilirken 32 tanesi aynı kiloda kalmıştır. Kilo verebilen çocukların D vitamini düzeylerinde belirgin artış olurken, kilo veremeyen çocukların D vitamini düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (163). Gordon ve arkadaşlarının sağlıklı adolesanlarla yaptıkları çalışmada da VKİ yüksekliği, D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olarak saptanırken; benzer şekilde Andıran ve arkadaşlarının çalışmasında da VKİ ile D vitamini arasında negatif bir korelasyon

olduğu görülmüştür (2,20). Aynı şekilde anoreksiya nervozada da D vitamini düzeyinin düşük olduğu; obezitede olduğu gibi aşırı zayıflığın da D vitamini eksikliği için risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (14). Birçok anoreksiya nervoza hastasında D vitamini eksikliği olmasına rağmen osteomalazi görülmezken; ilk defa 2015 yılında Watanabe ve arkadaşları 21 yaşında anoreksiyalı bir kadın hastada D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi bildirmişlerdir (164). Çalışmamızda bel çevresi arttıkça D vitamini düzeyi artan %18,6 düzeyindeki zayıf pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu; ancak diğer değişkenler sabit tutularak yapılan lineer regresyon analizinde aslında bel çevresi artışının D vitamini düzeyini azalttığı görüldü. Kilo ve VKİ ile D vitamini ilişkisine bakıldığında ise kilo ve VKİ arttıkça D vitamini düzeyinin de arttığı görüldü. Regresyon analizinde de VKİ düzeyinde gözlenecek bir birimlik artışın D vitamini düzeyi üzerinde 0,543 birimlik bir artışa neden olduğu saptandı. VKİ düzeyleri zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık devam etti. Ancak farklılığa neden olan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; VKİ düzeyi zayıf olan olguların D vitamini değerleri VKİ düzeyi normal ve fazla kilolu olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktü ve en yüksek D vitamini düzeyi fazla kilolu olan grupta idi. Obez grupta ise D vitamini değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da normal kilolu ve zayıflara göre daha yüksekti. Ancak yalnızca 14 öğrencinin obez olması nedeniyle sonuçlarımız böyle çıkmış olabilir. Çalışmamızda obezitenin değil, aşırı zayıflığın D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olduğu saptandı. Aşırı zayıf olan bu gençlerde doğal besin kaynaklarından fakir ve yetersiz beslenme alışkanlıkları nedeni ile D vitamini düzeyleri düşük çıkmış olabilir. Yeterli nutrisyon kemik yapının gelişimi ve mekanik streslere karşı dayanıklı olması için çok önemlidir. Bu nedenle aşırı zayıf gençlerde malnutrisyonun düzeltilmesi ve D vitamini takviyesi gereklidir.

Vitamin D'nin besin kaynakları sınırlıdır. Vitamin D somon, tuna, uskumru gibi gıdalarda bol miktarda bulunurken süt ve süt ürünlerinde çok az miktarda bulunur. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitamini gereksinimini karşılayacak kadar D vitamini içermez (8). ABD'de süt ve süt ürünlerinin büyük bölümü D vitamini ile güçlendirilmiş iken bizim ülkemizde kısıtlı miktarda ürünlerde D vitamini takviyesi bulunmaktadır. Diyet ve D vitamini düzeyi arasında ilişki bulunmaması, diyetle tavsiye edilen miktarda D vitamini alımının mümkün olmadığı bir göstergesi olabilir. Kanada'da Kolahdooz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 19-44 yaşları arasındaki

203 kadının diyetle aldıkları vitamin D ve Ca miktarları sorgulanmış ayrıca doğal besin kaynakları tüketenler ile tüketmeyenler karşılaştırılmıştır. Doğal besin kaynaklarını tüketenlerin, bu ürünleri tüketmeyenlere göre daha yüksek miktarda D vitamini almalarına karşın, çalışmaya katılanların %87'sinin günlük ihtiyaçlarını karşılayacak D vitamini miktarına ulaşamadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde Ca tüketiminin de, D vitamini tüketimine göre daha iyi düzeyde olmasına rağmen çalışmaya katılanların %27'sinin yine günlük ihtiyaçları kadar Ca tüketemedikleri saptanmıştır (165). Gordon ve arkadaşlarının çalışmasında da süt ve D vitamini ile güçlendirilmiş tahıl tüketimi fazla olanlarda D vitamini düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışma sonucunda nutrisyonel eksikliğin D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olduğu ve adolesanlarda D vitamini düzeyi bakılarak takviye edilmesi önerilmiştir (2). D vitamini güçlendirilmiş süt ve bazı balıklarda bulunmaktadır. Ancak Brezilya çalışmasında adolesanların bu gıdaları yeterli miktarda tüketmediği ve sadece %14'ünün diyetle 200 IU/gün D vitamini aldığı belirlenmiştir (156). Chapuy ve arkadaşlarının Fransa'da yaptıkları bir çalışmada 1569 sağlıklı erişkin D vitamini eksikliği açısından incelenmiş ve popülasyonun %14'ünde D vitamini düzeyi ≤ 12 ng/mL bulunmuştur. Yine bu çalışmada besin tüketim kaydı oluşturularak diyetle alınan D vitamini ve Ca miktarı hesaplanmış ve hem kadınlarda hem de erkeklerde Ca ve D vitamini tüketimi RDA'nın altında saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda da D vitamini eksikliği asemptomatik seyretmesi ve ciddi sorunlara yol açabilmesi nedeni ile özellikle kış aylarında D vitamini takviyesi yapılması önerilmiştir (121). Çalışmamızda balık tüketimi oldukça azdı ve öğrencilerin sadece %32'si haftada 1-2 kere balık tüketebiliyordu. Balık tüketimi ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Süt ve süt ürünleri ile alınan günlük Ca miktarı hesaplandığında kız olguların günlük ortalama Ca tüketimleri 585 mg iken erkek olguların ortalama Ca tüketimleri 541 mg idi. 580 öğrenciden sadece 55 tanesi tavsiye edilen günlük Ca miktarını (>1000 mg) tüketmekteydi. 288 öğrencinin ise günlük Ca tüketim miktarı 500 mg'ın altındaydı ve RDA'yı karşılamamaktaydı. Ca alım düzeyi 1000 mg'ın üzerinde olan olguların kandaki Ca düzeyleri, 500-1000 mg arasında alanlardan anlamlı düzeyde yüksekti. Ca alım düzeyine göre olguların D vitamini düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kış aylarında D vitamini sentezinin düşük olması nedeni ile D vitamini ihtiyacını karşılamak için dışardan yeterli miktarda alınması gereklidir. Bunun sonucunda doğal besin

kaynaklarını tüketmenin teşvik edilmesi ve gıdaların D vitamini ile güçlendirilmesi veya D vitamini preparatları ile destek yapılması önem kazanmaktadır. Adolesan dönemi kemik gelişimi açısından yapılanma ve yeniden yapılanma süreçlerinin gerçekleştiği çok önemli bir dönemdir. Bu nedenle kemik sağlığını, olumlu ya da olumsuz etkileyen faktörler büyük önem taşırlar. Yaşam boyunca kemik dokuyu oluşturan doruk kemik kitlesinin %40-60'ı bu dönemde kazanılır (143) ve 20-30 yaşları arasında doruk düzeye ulaşılır (166). Optimal doruk kemik kitlesine ulaşılamazsa osteoporoz ve kırık riski artabilir. Sağlıklı adolesanlarda Ca tüketiminin düşük olması, VKİ ve vücut yağ oranının yüksek olması kırık riskini artırır. Beslenme içeriğinin yeterliliği ve hayat tarzı kemik sağlığı açısından önem taşır. Bu dönemde büyüme piki ile birlikte kemik kitlesi artar ve dolayısıyla vitamin D ve Ca ihtiyacı yükselir. Ca ve D vitamini kemik sağlığını destekleyen ve kemik kaybını engelleyen anahtar faktörlerdir. Bu dönemde optimal kemik kazanımının sağlanmasının osteoporozun önlenmesi açısından uzun dönemde önemli etkileri vardır. Puberte dönemi tüm yaşam boyunca Ca'un en fazla depolandığı dönemi oluşturur. Dolayısıyla bu çağda tüketilen Ca miktarı doruk kemik kitlesinin önemli bir belirleyicisidir (27,142,143). Fosfor ve D vitamini Ca'un kullanımını ve kemiğe çökmesini kolaylaştırır. Ancak P' un fazla alınması kemik metabolizmasına zarar verir; bu nedenle sağlıklı kemik yapımı için Ca / P oranının 2:1 olması önerilmektedir. Oysa günümüz adolesanları ve gençleri daha çok P içeriği yüksek, Ca içeriği düşük besinlerle beslenmektedir (144,145). Çalışmamızda da adolesan ve genç öğrencilerin beslenme alışkanlıklarının ve D vitamini düzeylerinin sağlıklı bir kemik kitlesi oluşumu için uygun ve yeterli olmadığı görüldü. Bu nedenle gençlerin kemik sağlıkları için dengeli beslenme alışkanlıkları edinmesi ve bu konuda bilgilendirilmeleri önemlidir.

Alkol ve sigara kullanımı da kemik sağlığını etkilemektedir. Alkol kronik olarak fazla miktarda tüketildiğinde osteoblastlar için toksiktir ve kemik yapımını bozabilir. Sigara içimi Ca ve D vitamini metabolizmasını bozarak ve D vitamini-PTH aksında değişikliklere yol açarak kemik rezorpsiyonuna sebep olabilir (143). Yaş ortalaması 18,9 yaş olan genç erkeklerden sigara içenlerin kemik kitlesinin ve radius ve tibia kortikal kalınlıklarının sigara içmeyenlere göre daha az olduğu gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da öğrencilerin alışkanlıkları ile D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Klasik bilgilerin tersine sigara alışkanlığı olan olguların D vitamini değerleri alışkanlığı olmayanlara göre

anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak bu farklılığın kız öğrencilerden kaynaklandığı ve sigara ve alkol içen kız olguların tümünün açık giyim tarzını tercih eden ve gün içinde 60 dk'dan fazla güneşli alanda zaman geçiren öğrenciler olduğu ve kız öğrenciler arasında yapılan regresyon analizinde sigara ve alkol alışkanlıklarının aslında D vitamini düzeyini negatif yönde etkilediği belirlendi. Çalışmamızda sadece 22 öğrenci sigara, 16 öğrenci de alkol kullanmaktaydı. 542 öğrencinin ise herhangi bir alışkanlığı yoktu. Ülkemizde sigara ve alkol alışkanlıkları sık görülse de tıp fakültesi öğrencilerinin alışkanlıklar konusunda bilinçli olduğu görüldü.

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i 290-315 nm dalga boyundaki UVB ışınları ile deride sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez fonksiyonunda güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı, enlem ve mevsimler gibi çeşitli faktörler rol oynar. Güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının yeryüzüne ulaşma açısı kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalmak, giyinme şekli, güneş koruyucu kullanımı ve cilt rengi de önemlidir (1,7,8,9,10). Harris SS ve arkadaşlarının Boston'da yaptığı bir çalışmada; 20 ile 40 yaşları arasında 51 siyah ve 39 beyaz kadın vitamin D eksikliği açısından incelenmiş, koyu renkli kadınlarda D vitamini düzeyi açık tenlilere göre daha düşük bulunmuştur (12). Yine Vierucci ve arkadaşlarının İtalya çalışmasında da koyu renkli adolesanların açık renkli adolesanlara göre vitamin D eksikliği riski 8 kat daha fazla bulunmuştur (159). Melanin, provitamin D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer; bu nedenle koyu renkli insanların vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (12). Çalışmamızda cilt rengi esmer ve esmer olmayanlar olarak sınıflandırıldığında; cilt rengi ile D vitamini arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Ancak cilt rengi esmer olanlar aslında buğday tenli gençlerdi ve çalışmamızda siyah ırktan öğrenci yoktu. Bu nedenle farklılık bulunmamış olabilir.

Kaehler ve arkadaşları Avusturya'da 215 sağlıklı genç kadın sağlık çalışmasında D vitamini düzeyi bakmışlar ve %89'unda D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin , %55,8'inde ise 20 ng/mL'nin altında bulmuşlardır. Yine bu çalışmada D vitamini eksikliği olanların belirgin olarak açık alanda aktivite oranları daha düşük saptanmıştır (167). Andıran ve arkadaşlarının çalışmasında 10 ile 16 yaş aralığındaki kız adolesanların % 64,8'inde D

vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında bulunmuş; sebep olarak da kızların daha çok kapalı giyim tarzını seçmeleri ve açık alandaki aktivitelerinin daha az olması gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarıyla vitamin D desteğinin sadece sütçocuklarına değil, adolesanlar da dahil olmak üzere tüm çocuklara verilmesi gerektiği vurgulanmıştır (20). Vierucci ve arkadaşlarının çalışmasında haftada 3 saatten daha az açık alanda aktivite yapanlarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (159). Çalışmamızda da güneşli alanda az zaman geçirmenin D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olduğu ve gün içinde en az 1 saati güneşli alanlarda geçirenlerde D vitamin düzeyinin en yüksek olduğu gösterildi. Güneş koruyucu kullanan öğrencilerin ortalama D vitamini düzeyi kullanmayanlara göre daha düşük olmasına karşın farklılık istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmadı.

Pik kemik kitlesi için en önemli faktörler D vitamini, genetik, fiziksel aktivite ve diyetdir. Santarosa ve arkadaşlarının yürüttüğü Brezilya çalışmasında orta ve ağır fiziksel aktivite yapan adolesanların D vitamini düzeyi sedanter yaşamı tercih edenler ve hafif fiziksel aktivitede bulunanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda fiziksel aktivitenin D vitamini düzeyi için önemli bir faktör olduğu ve adolesanların spor konusunda teşvik edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Güneşli bir ülke olan Brezilya'da bile sağlıklı adolesanlarda D vitamini yetersizliğinin yaklaşık %60 oranında olmasının gelecek nesiller için endişe verici bir durum olduğu belirtilmiştir. Brezilya güneşten zengin bir ülke olmasına rağmen besinlerle D vitamini tüketiminin az olması ve sedanter yaşam tarzının D vitamini yetersizliği için bir risk faktörü olabileceği ve besinlerin D vitamini ile zenginleştirilerek adolesanlar tarafından tüketimlerinin teşvik edilmesi ve düzenli fiziksel aktivitenin yeterli D vitamini ve optimal kemik sağlığı için önemli olacağı sonucuna varılmıştır (156). Yürüme, koşma ve zıplama gibi etkinliklerin düzenli olarak yapılması ve sağlıklı bir beden ağırlığı kemik sağlığı açısından önemlidir. Pubertenin erken döneminde bulunan kızların 20 ay süre ile haftada 3 defa 10 dakika süre ile zıplamalarının femur boynu ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu artırdığı saptanmıştır (146). Çalışmamızda öğrencilerin %80,3'ü fiziksel aktivite yapmasına karşın sadece %24,2'si fiziksel aktivitelere 60 dk'nın üzerinde zaman ayırmaktaydı. Fiziksel aktivite yapan olguların D vitamini değerleri, yapmayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Fiziksel aktivite süresine göre de olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Fiziksel aktivite süresi 60 dk'nın üzerinde olan olguların D vitamini değerleri,

aktivite süresi 60 dk'nın altında olanlara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Çalışmamızda günde en az 1 saat fiziksel aktivite yapmanın yeterli D vitamini düzeyleri için önemli bir etken olduğu sonucuna varıldı.

Hatun ve arkadaşlarının Kocaeli ilinde yaptığı bir çalışmada 13 ile 17 yaş arasındaki 89 kız öğrenci D vitamini eksikliği açısından incelenmiştir. Çalışma 2 fazda yürütülmüş; kış sonunda ve yaz sonunda D vitamini düzeylerine bakılmıştır. Çalışmaya katılan öğrencilerin % 43,8'inde D vitamini yetersizliği (10-20 ng/mL), %21,3'ünde D vitamini eksikliği (≤ 10 ng/mL) saptanmıştır. Kapalı giyim tarzını seçen kız öğrencilerin D vitamini düzeyleri açık giyim tarzını tercih edenlere göre daha düşük bulunmuştur. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında olan 58 kız öğrenciden 55'inin yaz sonunda D vitamini düzeyleri tekrar ölçülmüş ve açık giyim tarzını seçen öğrencilerin D vitamini konsantrasyonlarında belirgin olarak artış saptanır iken, kapalı giyinen grupta değişiklik saptanmamıştır. Sonuç olarak hem yaz, hem de kış sonunda, kapalı giyim tarzını seçen kız öğrencilerin tümünde D vitamini düzeyi 20 ng/mL ve altında saptanmıştır (157). El-Hajj Fuleihan ve arkadaşlarının Lübnan'da yaptıkları bir çalışmada 10-16 yaşlarında sağlıklı çocuk ve adolesan D vitamini eksikliği (< 10 ng/mL) açısından incelenmiştir. Kış mevsiminde D vitamini yetersizliği (10-20 ng/mL) %65, yaz mevsiminde ise %40 oranlarında bulunmuştur. Kız öğrencilerin D vitamini düzeyi erkek öğrencilere göre anlamlı olarak düşük saptanmış ve düşüklüğün sebebi kız öğrencilerin daha çok kapalı giyim tarzını seçmelerine bağlanmıştır. Aynı çalışmada yüksek gelir düzeyli ailelerin çocuklarının devam ettiği okul ve düşük gelir düzeyli ailelerin çocuklarının devam ettiği okul öğrencilerinin D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış ve 1. grupta D vitamini değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada düşük sosyoekonomik düzeyde D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda güneşli bir ülke olan Lübnan'da bile D vitamini eksikliğinin yüksek saptanması ve sekonder hiperparatiroidinin gözlenmesi nedeniyle, kemik sağlığını en uygun düzeye getirmek için D vitamini takviyesi yapılması önerilmiştir (129).

Vitamin D eksikliği tüm dünyada sık görülen ve önemli bir sağlık problemidir. Raşitizm, osteomalazi, osteopeni, osteoporoz, kas iskelet sistemi ağrılarına ve kırıklara sebep olabilir. Optimal vitamin D depoları pik kemik kitlesini kazanmak için önemlidir. Özellikle geleneksel yaşam tarzı nedeniyle kapalı giyinen kız çocuklarında raşitizm vakalarının görüldüğü bildirilmektedir. 2001 yılında Suudi Arabistan'da 20'si kız 21

adolesanda asemptomatik raşitizm bildirilmiş ve risk faktörleri olarak diyetle yetersiz Ca (490 mg/gün) alımı, besinlerle yetersiz D vitamini alımı (2.8 µg/gün), gazlı içecek tüketimi ve günlük güneş ışığıyla karşılaşma süresinin ortalama 15 dakikadan az olması belirlenmiştir (149). D vitamini yapımı mevsime, bulunan enleme ve deri pigmentasyonuna göre değişkenlik göstermekle birlikte yeterli D vitamini yapımı için haftada 2 defa 10:00-15:00 saatleri arasında 5-30 dakika süre ile bacakların ve kolların güneşe maruz kalması gerekmektedir. Tüm vücudun 1 minimal eritemal doza maruz bırakılması, 10.000-20.000 IU vitamin D dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır (7,30). Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu bu süreyi haftada 2 saat olarak belirtmekte ve bu sürenin tam giyimli ancak şapkasız olarak geçirilebileceğini vurgulamaktadır (27). Anouti ve arkadaşlarının çalışmasında kız öğrencilerin D vitamini düzeyinin, erkek öğrencilere göre daha düşük olmasının sebebi kız öğrencilerin erkeklere göre güneş ışınlarından daha fazla korunmasına bağlanmıştır (17). Çalışmamızda da tüm bu çalışmalarla benzer şekilde kızların D vitamin eksikliği açısından risk grubunda olduğu ve özellikle kapalı giyim tarzını tercih eden kızlarda riskin daha da yüksek olduğu saptandı. Giyim tarzına göre değerlendirmede kız öğrencilerin %68'i açık, %32'si tam kapalı geleneksel giyim tarzında giyinmekte idi. Kapalı giyinmeyi tercih eden kız öğrencilerin D vitamini düzeyi (8,6± 9,49 ng/mL) açık giyinmeyi tercih eden öğrencilere (19,3 ± 9,49 ng/mL) göre anlamlı düzeyde düşüktü. Kapalı giyinen kız öğrencilerin %93,1'inde D vitamini eksikliği vardı. Çalışmamızda giyim tarzına göre kız öğrencilerin boy uzunlukları, kilo ölçümleri, VKİ ve bel çevresi ölçümleri, gün içinde güneşli alanda geçirdikleri zaman, Ca tüketim düzeyleri, cilt rengi, güneş koruyucu krem kullanma oranları, spor yapma oranları ve balık tüketimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Giyim tarzı açık olan kız olguların yaş ortalaması, giyim tarzı tam kapalı olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Yaştaki artışın D vitamini eksikliği açısından risk faktörü olmasına karşın, kapalı giyinen kızların yaş ortalaması daha düşüktü; buna rağmen D vitamini düzeyleri daha düşüktü. Kız öğrenciler arasında yapılan regresyon analizinde giyim tarzı kapalı olma durumunun D vitamini düzeyini 8,9 kat düşürdüğü ve D vitamini düzeyini en çok etkileyen parametrenin kapalı giyim tarzı olduğu görüldü. Sonuçlarımız kapalı giyim tarzının D vitamini eksikliği açısından önemli bir risk faktörü olması nedeniyle kapalı giyinen gençlerin D vitamini

düzeylerine bakılarak takviye yapılmasının; ileri yaşlardaki kemik sağlığı için çok önemli ve gerekli olduğunu düşündürdü.

Vitamin D eksikliği tüm dünyada sık görülen önemli bir sağlık problemidir. Raşitizm, osteomalazi, osteopeni, osteoporoz, kas iskelet sistemi ağrılarına ve kırıklara sebep olabilir. Optimal vitamin D depoları pık kemik kitlesini kazanmak için önemlidir. Zabihyeganeh ve arkadaşlarının İran çalışmasında 20-30 yaşlarındaki sağlıklı genç tıp fakültesi öğrencileri D vitamini düzeyleri açısından incelenmiş; çalışmaya katılan 100 öğrencinin ortalama D vitamini düzeyi 16.8 ± 4.7 ng/mL saptanmıştır. Öğrencilerin %99'unda 25(OH)D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında ve %77'sinde 20 ng/mL'nin altında bulunmuş ve kız öğrencilerin D vitamini düzeyinin erkek öğrencilere göre düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada demografik özelliklerden VKİ, yaş, kilo, güneş koruyucu kullanımı, günde 30 dk'dan fazla güneşli alanda kalma ve balık tüketimi ile D vitamini arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamış. Sonuç olarak toplum sağlığını korumaya çalışacak doktor adaylarında bile D vitamini eksikliğinin çok yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle tıp fakültesi öğrencilerinin D vitamini eksikliği konusunda eğitimlerin artırılması ve besinlere D vitamini takviyesi yapılması önerilmiştir (158). Suudi Arabistanda Al-Elq tarafından yaş ortalaması 19,54 yıl olan 1. ve 4. sınıftaki 198 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan diğer bir çalışmada D vitamini düzeyi ölçülmüş, 20 ng/mL altındaki değerler D vitamini eksikliği olarak kabul edilmiş ve çalışmaya katılan bütün öğrencilerde D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Öğrencilerin %96'sında D vitamini eksikliği, %4'ünde D vitamini yetersizliği saptanmıştır. 1. ve 4. sınıf öğrencileri arasında D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışma sonucunda eğitilmiş genç öğrencilerdeki D vitamini eksikliğinin gelecekteki kemik sağlıkları için endişe verici olduğu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmıştır (18). Bizim çalışmamızda da öğrencilerin yalnızca %8,8'inin D vitamini düzeyi yeterli , %91,2'sinin ise D vitamini düzeyi düşük idi. % 54,2 öğrencide D vitamini eksikliği, % 37,1 öğrencide ise D vitamini yetersizliği vardı. Bu değerler İran ve Suudi Arabistan çalışma sonuçlarından daha iyi görünmelerine karşın hiç de iyi denebilecek sonuçlar değildi. Suudi Arabistan çalışmasının aksine çalışmamızda sınıflara göre olguların D vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. 1. sınıftaki öğrencilerin ortalama D vitamini değeri 20,19 ng/mL, 2. sınıftaki öğrencilerin 18,88 ng/mL, 3. sınıftakilerin 16,98 ng/mL idi. Sınıf arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı

görüldü. D vitamini eksikliği, yetersizliği ve yeterliliğine bakıldığında ise D vitamini eksikliği en fazla 3. sınıf öğrencilerinde görülürken; yeterli D vitamini düzeyleri ise en fazla 1. sınıf öğrencilerinde görüldü. Toplam öğrenciler, sadece kız ve sadece erkek öğrenciler arasında yapılan üç lineer regresyon analizinde de sınıf arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı saptandı. 1. sınıf olguların yaş ortalamaları 2. sınıf ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Aynı şekilde 2. sınıf olguların yaş ortalamaları da 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Sınıfa göre olguların VKİ, kilo ve boy ölçümleri açısından anlamlı farklılık yoktu. 2. sınıfların güneşte daha çok zaman geçirdikleri görüldü. Özellikle 2. sınıf olguların güneşli alanda 60 dk'dan fazla zaman geçirme oranı 1. ve 3. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. İstatistiksel anlamlılık olmasa da 3. sınıfların 1. sınıflara göre fiziksel aktivitelere daha az zaman ayırdığı gözlemlendi. Buna karşın okulda geçen zamana bakıldığında 3. sınıf olguların okulda 5 saatten fazla zaman geçirme oranları, 1. ve 2. sınıf olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. 3. sınıf öğrencilerinin açık giyinme şeklini tercih etme oranı daha yüksek olmasına rağmen D vitamini düzeyleri diğer sınıflara göre düşük idi. Sınıfa göre olguların cinsiyet dağılımları, balık tüketimleri, alışkanlıklarının dağılımları, cilt renkleri, güneş koruyucu kullanma oranları, spor yapmaları ve fiziksel aktivite süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Çalışmamız Eylül ve Ekim aylarında yapıldığı için aslında 1. sınıf öğrencileri henüz liseden yeni mezun olup; tıp fakültesi eğitiminin ilk ayı içerisindeydiler. 2. sınıflar ise 1. sınıf eğitim programını yeni tamamlamış; 3. sınıflarda 2. sınıftan yeni mezun olup henüz 3. sınıf eğitim programının ilk ayı içerisindeydiler. Tıp fakültesi eğitimi incelendiğinde 2. sınıf eğitim programının 1. sınıfa göre çok daha ağır olduğu görüldü. Bu öğrenciler aslında tıp eğitiminin ağır şartları nedeni ile güneşli alanda vakit geçirememekte ve fiziksel aktivitelere yeterli zaman ayıramamakta idi. Öğrencilerin hiçbirinin D vitamini takviyesi almaması ve yeterli miktarda süt ve süt ürünleri tüketmemeleri beden sağlıklarına önem göstermediklerini düşündürmekteydi. Sonuç olarak tıp fakültesi eğitiminin sınıf yükseldikçe daha ağırlaştığı ve bunun D vitamini eksikliği riskini artırdığı gösterildi. Gelecekteki doktor adaylarının kendi sağlıklarına karşı bilinçsiz olmaları ve kötü yaşam koşulları D vitamini eksikliği açısından onları riskli gruba sokmaktadır. D vitamini eksikliği ve eksikliğin doğurabileceği ciddi sağlık sorunları nedeniyle beslenme ve D vitamini ile ilgili bilgilerin tıp fakültesinin ilk yılında eğitim

programlarına dahil edilmesi ve öğrencilerin bilgilendirilmeleri gelecekteki meslektaşlarımızın sağlığı için önemlidir. Ülkemiz güneşten zengin bir ülke olmasına rağmen 35. enlemin üstünde bulunması nedeni ile ve gıdaların D vitamini ile güçlendirilmemesi nedeni ile D vitamini eksikliği açısından riskli bir durumdadır. Özellikle güneş ışığından yararlanmayı engelleyen yaşam şekli olan adolesan ve gençlerde, özellikle göstermeyen kas iskelet sistemi yakınmalarında D vitamini yetersizliği unutulmamalıdır. Riskli olan gruplarda mutlaka D vitamini düzeyine bakılmalı ve tedavi edilmelidir. Ayrıca Institute of Medicine ve Amerikan Endokrin Topluluğu'nun yaşam boyu yaşa uygun D vitamini takviye önerisi ülkemizde de uygulamaya girmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

D vitamini eksikliği adolesan ve gençlik döneminde sık görülmektedir. Özellikle kız adolesan ve gençler D vitamini eksikliği için risk altındadır.

Aşırı zayıflık D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörüdür. Bu nedenle aşırı zayıf gençlerde malnutrisyonun düzeltilmesi ve D vitamini takviyesi gereklidir.

Adolesan ve gençlik dönemindeki öğrencilerin balık ve süt ürünleri tüketimi yetersizdir ve günlük tükettikleri Ca miktarı RDA'yı karşılamamaktadır. Kış aylarında D vitamini sentezi düşük olması sebebi ile D vitamini ihtiyacını karşılamak için dışarıdan yeterli miktarda alınması gereklidir. Bunun sonucunda doğal besin kaynaklarını tüketmenin teşvik edilmesi ve gıdaların D vitamini ile güçlendirilmesi veya D vitamini preparatları ile destek yapılması önem kazanmaktadır. Beslenme içeriğinin yeterliliği ve hayat tarzı kemik sağlığı açısından önem taşır. Bu dönemde optimal kemik kazanımının sağlanmasının osteoporozun önlenmesi açısından uzun dönemde önemli etkileri vardır. Oysa günümüz adolesan ve gençleri daha çok P içeriği yüksek, Ca içeriği düşük besinlerle beslenmektedir. Öğrencilerin beslenme alışkanlıkları ve D vitamini düzeyleri sağlıklı bir kemik kitlesi için yetersizdir. Bu nedenle gençlerin ileriki kemik sağlıkları için dengeli beslenme alışkanlıkları edinmesi ve bu konuda bilgilendirilmeleri; ayrıca Türkiye'de besinlere D vitamini takviyesi yapılması veya günlük tüm yaşlar için uygun dozda D vitamini takviyesi önemlidir.

Ülkemizde sigara ve alkol alışkanlıkları sık görülse de tıp fakültesi öğrencileri alışkanlıklar konusunda bilinçliydi. Sigara ve alkol alışkanlıkları D vitamini düzeyini negatif yönde etkilemektedir.

Güneşlenme miktarı arttıkça D vitamini düzeyi de artmaktadır. Özellikle gün içinde 60 dk'dan fazla güneşli alanlarda zaman geçirmek yeterli D vitamini düzeyleri için en uygun süredir.

Fiziksel aktivite yapmak ve fiziksel aktivitelere günlük 1 saatten fazla zaman ayırmak yeterli D vitamini düzeyleri ve kemik sağlığı için önemlidir. Sağlam bir kemik

kitlesi için egzersiz gereklidir. Ancak gençlerin fiziksel aktivitelere ayırdıkları süre yetersizdir. Bu nedenle kemik sağlıkları tehlikededir ve D vitamini düzeyleri negatif yönde etkilenmektedir.

Kapalı giyim tarzı ciddi D vitamini eksikliği açısından önemli bir risk faktörüdür. Özellikle kapalı giyinen gençlerin D vitamini düzeylerine bakılarak takviye edilmesi ileri yaşlardaki kemik sağlığı için çok önemlidir.

Tıp fakültesi öğrencisi olmak da D vitamini eksikliği için bir risk faktörüdür. Eğitim süresi arttıkça, öğrenciler güneşli alanda daha az zaman geçirmekte ve fiziksel aktivitelere daha az zaman ayırmaktadırlar. Gelecekteki doktor adaylarının kendi sağlıklarına karşı bilinçsiz olmaları ve kötü yaşam koşulları D vitamini eksikliği açısından ciddi sağlık sorunlarına sebep olabilir. D vitamini eksikliği ve eksikliğin doğuracağı sonuçlar ile ilgili bilgilendirme tıp fakültesinin ilk yılında eğitim programlarına dahil edilmelidir.

Ülkemiz güneşten zengin bir ülke olmasına rağmen 35. enlemin üstünde bulunması ve gıdaların D vitamini ile güçlendirilmemesi nedeni ile D vitamini eksikliği açısından riskli bir durumdadır. Özellikle güneş ışığından yararlanmayı engelleyen yaşam şekli olan adolesanlar ve gençlerde, özellikle göstermeyen kas iskelet sistemi yakınmalarında D vitamini yetersizliği unutulmamalıdır. D vitamini eksikliğinin iskelet sistemi etkilerinin yanı sıra birçok kronik hastalığa eşlik edebileceği ve bu hastalıkların prognozunu olumsuz yönde etkileyeceği göz önünde bulundurularak; riskli olan gruplarda mutlaka D vitamini düzeyine bakılarak tedavi verilmelidir. Ayrıca Institute of Medicine ve Amerikan Endokrin Topluluğu'nun yaşam boyu yaşa uygun D vitamini takviye önerisi ülkemizde de uygulamaya girmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jan; 9(1):107-118. PMID: 18076342
2. Gordon CM, Depeter KC, Feldman HA. Prevalance of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(6):531-7. PMID: 15184215
3. Ergür TA, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009 December; 1(6):266-9. PMID: 21274307
4. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu SA, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel raşitizm. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46:224-241.
5. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52. PMID: 18977996
6. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:99-119.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 July 19; 357(3):266-281. PMID: 17634462
8. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006 March;81(3):353-373. PMID:16529140
9. Özkan B. Raşitizm. *Güncel Pediatri*. 2007; 5:34-41.
10. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃; exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:373-378. PMID: 2839537
11. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliye JM. The impact of atmospheric population on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*. 2002 Aug;87(2):111-3. PMID:12138058

12. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr.* 1998 Jun;67(6):1232-6. PMID: 9625098
13. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):690-3. PMID: 10966885
14. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015 Sep; 78:212-5. PMID:25980743
15. Radzik M, Sherer S, Neinstein SL. Psychosocial development in normal adolescents. In: Neinstein SL, Gordon MC, Katzman KD, Rosen SD, Woods RE (ed). *Adolescent Health Care, practical guide.* Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams&Wilkins 5th edition. 2008; 27-31.
16. Ercan O, Önal H. Vitamin D ve adolesan. *J Pediatr Sci.* 2012;8(2):58-65.
17. Al Anouti F, Thomas J, Abdel Wareth L, Rajah J, Grant WB, Haq A. Vitamin D deficiency and sun avoidance among university students at Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Dermatoendocrinol.* 2011 Oct; 3(4):235-239. PMID: 22259650
18. Al-Elq AH. The status of Vitamin D in medical students in the preclerkship years of a Saudi medical school. *J Family Community Med.* 2012 May;19(2):100-4. PMID: 22870413
19. Uçar F, Taşlıpınar MY, Soydaş AÖ, Özcan N. Ankara Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25(OH) vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci.* 2012;2(1):12-5.
20. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4(1):25-9. PMID: 22394709
21. Hatun Ş, Pehlivan İ. Maternal D vitamini yetersizliği ve ülkemizdeki durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2001;44:306-311.
22. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289(1):8-28. PMID: 15951480
23. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec; 80:1689-96. PMID: 15585789
24. Hochberg Z. Rickets-past and present. *Endocr Dev* 2003; 6:1-13. PMID:12964422
25. O'Riordan J LH, Bijvoet O LM. Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy reports.* 2014 Jan; 3:478. PMID: 24466409
26. Mohamed AS, Shoker A. Vitamin D metabolites; protective versus toxic properties: Molecular and cellular perspectives. *Nephrol. Rev.* 2010, 2: 19

27. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, et al; European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res*. 2002;58(1):39-51. PMID:12169780
28. Harinarayan CV, Holick MF, Prasad UV, Vani PS, Himabindu G. Vitamin D status and sun exposure in India. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):130-41. PMID:24494046
29. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007 Apr 15;460(2):213-7. Epub 2007 Jan 8. PMID:17254541
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. Available at <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/> (accessed on August 13, 2014)
31. U.S. Department of Agriculture, Nutrient Data Laboratory. Available at <http://ndb.nal.usda.gov/> (accessed on September 20, 2014)
32. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*. 1998 Oct;78(4):1193-231. PMID: 9790574
33. Tucker G 3rd, Gagnon RE, Haussler MR. Vitamin D 3 -25-hydroxylase: tissue occurrence and apparent lack of regulation. *Arch Biochem Biophys*. 1973 Mar;155(1):47-57. PMID:4351347
34. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: Deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 2013, 5(9), 3605-3616 . PMID: 24067388
35. Nikolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(6):721-31. PMID: 18563052
36. Allgrove J. The paratiroid and disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook C, Clayton P, Brown R (ed). *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Backwell Publishing, 6th edition, 2009; 374-426.
37. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, volume 2. Informa Healthcare, Newyork, 5th edition, 2007;475-541.
38. Deeb KK, Trump D, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *N Rev Cancer* 2007 Sep; 7: 684-700. PMID: 17721433
39. Portale AP, Miller WL. Hereditary defects in vitamin D metabolism and function. In: Pescovitz OH, Eugster EA (ed). *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations and management*. ; Lippincott Williams& wilkins, 2004; 617-678.

40. Hector F, De Luca. Metabolism of vitamin D: current status. *Am J Clin Nutr.* November 1976 vol. 29 (11):1258-1270. PMID: 187053
41. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D vitamini metabolizması ve Raşitizm hastalığı. *BTDMJB.* 2008; 4(1): 1-7.
42. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. *J Bone Miner Res.* 2007 Nov; 22(11):1668-71. PMID: 17645404
43. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 1994 Oct;60(4):619-30. PMID: 8092101
44. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993 Jun;91(6):2552-5. PMID: 8390483
45. Yousefzadeh P, Shapses AS, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *Int J Endocrinol.* 2014, 981581: 1-6. PMID: 24868205
46. Uitterlinden AG, Fang Y, Joyce BJ van M, Leeuwen H, Pols HAP. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):187-93. PMID: 15225770
47. Rochel N, Tocchini-Valentini G, Egea PF, Juntunen K, Garnier JM, Vihko P, et al. Functional and structural characterization of the insertion region in the ligand binding domain of the vitamin D nuclear receptor. *Eur J Biochem.* 2001 Feb;268(4):971-9. PMID: 11179963
48. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998;47(12):451-75. PMID:9892040
49. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta* Feb 2006; 10230:1-12. PMID: 16563362
50. Toptaş B, Kafadar AM, Cacina C, Turan S, Yurdum LM, Yiğitbaşı N, et al. The vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in Turkish brain cancer patients. *Biomed Res Int.* Apr 2013;295791:1-6. PMID: 23691496
51. Pettifor JM, Prentice Ann. The role of vitamin D in pediatric bone health. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism.* 2011; 25:573-584. PMID: 21872799
52. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady JM, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol.* 2011 December 5; 347(1-2): 25–29. PMID: 21664413
53. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2):287-301. PMID: 22525842

54. Holick MF. Osteomalacia and rickets. In: Hochberg M.C (ed). Rheumatology 5th edition. 2001: 199; 1997-2005
55. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. Bone 2007; 41(4):486-95. PMID: 17706477
56. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. Pediatrics 2008; 121(6): 1585-90. PMID: 18519464
57. Mutlu GY, Özsu E, Oruç M, Çizmecioğlu FM. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet nasıl önlenbilir? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54:79-82.
58. Pettifor J. Nutritional rickets. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jueppner H (ed). Pediatric bone: biology and disease. San Diego:Academic Press,2003:541-565.
59. Güven A, Ecevit A, Tarcan A, Tarcan A, Namık Ö. Yenidoğan bebeklerde kordon kanı vitamin D düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011; 54: 55-61.
60. Gartner L.M, Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. Pediatrics. 2003 Apr; 111(4): 908-10. PMID: 12671133
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine society. Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.
62. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-72. PMID: 16886050
63. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. In: Günöz H, Öcal H, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. 1. Basım, 2003: 507-574.
64. National Reference Laboratory. Available at <http://www.aruplab.com/Tests/> (accessed on 5 December 2014)
65. Souberbielle JC, Cavalier E, Cormier C. How to manage an isolated elevated PTH? Ann Endocrinol (Paris). 2015 Apr 13. 4266(15): 26-8. PMID: 25882890
66. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press, Washington, DC 2010. Available at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050. (Accessed on December 14, 2014).
67. Custer JW. Kan Biyokimyası ve Kan Sıvıları. In: Jason WC, Rachel ER (ed). Harriet Lane Hand Book. Maryland:Mosby, 18 th edition, 2009: 677-688

68. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Mar;2(3):136-48. PMID:16932412
69. Anderson JJ. Potential health concerns of dietary phosphorus: cancer, obesity and hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Oct;1301:1-8. PMID: 23848306
70. Guyton CA, Hall EJ. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone, and teeth. In: Guyton CA (ed). *Medical Physiology*, Hall EJ. 10th edition, 2001, (79): 899-915.
71. Turan S, Topcu B, Gökçe İ, Güran T, Atay Z, Omar A, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z-scores in different types of rickets. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3(1):7-11. PMID: 21448327
72. Orimo H. The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch*. 2010 Feb;77(1):4-12. PMID: 20154452
73. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005 Feb 1;172(3):367-79. PMID: 15684121
74. Candemir M, Özdemir ÖMA, Ergin H. Bir vaka nedeniyle selim geçici hiperfosfatazemi. *Fırat Tıp Dergisi* 2008;13(1): 74-76.
75. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2012;34:47-64. PMID: 22796576
76. 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;29(1):21-30. PMID: 15589699
77. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11. PMID: 18180395
78. Daniel D, Hardigan P, Bray N, Penzell D, Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015 Feb 3;5(1):26069. PMID: 25656668
79. Takiishi T, Gysemans C, Boullion R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39(2):419-46. PMID: 20511061
80. Lavie CJ, Lee JH, Milani RV. Vitamin D and cardiovascular disease. Will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol* 2011;58(15):1547-56. PMID: 21958881

81. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2010 Aug;54(8):1103-13. PMID: 20352623
82. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48. PMID: 16600341
83. Saka N.H. Diyabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (ed). *Pediatric endokrinoloji*. 1. Basım, 2003 ; 10:415-455
84. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):R101-10. PMID: 24872497
85. Mathieu C, Badenhop K. Vitamin D and type 1 diyabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Aug;16(6):261-6. PMID:15996876
86. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diyabetes in 51 regions worldwide. *Diyabetologia* 2008;51(8):1391-98. PMID: 18548227
87. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15(14): 2751-3. PMID: 11606486
88. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3. PMID: 10966885
89. Aydın M. Vitamin D ve Obezite. *J Pediatr Sci* 2012;8(2): 88-90.
90. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immünology. *FASEB J* 2001;15(14):2579-85. PMID: 11726533
91. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502-2521. PMID: 23857223
92. Battersby AJ, Kampmann B, Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev İmmunol*. 2012;2012:430972. PMID:22829851
93. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):437-41. PMID:20870246
94. Sözeri B, Kasapçapur Ö. Vitamin D ve romatolojik hastalıklar. *J Pediatr Sci* 2012;8(2):114-118
95. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res*. 2009 Sep; 29(9): 3687-98. PMID:19667166

96. Gionannuci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):451-9. PMID: 16595781
97. Ma Y, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D in combination cancer treatment. *J Cancer*. 2010; 1: 101–107. PMID:2938072
98. Johnson CS, Muindi JR, Hershberger PA, Trump DL. The antitumor efficacy of calcitriol:preclinical studies. *Anticancer Res* 2006;26 (4A):2543-9. PMID: 16886662
99. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013 Sep 30;5(10):3993-4021. PMID: 24084056
100. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62(22):1086-90. PMID: 6334780
101. DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC. The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 Aug;39(5):458-84. PMID: 23336971
102. Brown J, Bianco J, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*. 2003 Jun 5;343(2):139-43. PMID: 12759183
103. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(10):3887-90. PMID: 2542952
104. Garcion E, Thanh XD, Bled F, Teissier E, Dehouck MP, Rigault F, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D3 regulates gamma 1 transpeptidase activity in rat brain. *Neurosci Lett* 1996;216(3):183-6. PMID: 8897488
105. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23):2832-8. PMID: 17179460
106. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008;194(1-2):7-17. PMID: 18177949
107. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):645-51. PMID:17823429
108. Kim JS, Kim YI, Song C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans. *J Korean Med Sci* 2005;20:495-498. PMID: 15953876

109. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-1352. PMID: 18852350
110. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve deri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008;2(3):77-83.
111. Aktaş A, Özyiğit H. Vitamin D: Deri dokusu ve dermatolojik hastalıklar. *J Pediatr Sci* 2012;8(2):138-42
112. Hurley WL, Doane RM. Recent developments in the roles of vitamins and minerals in reproduction. *J Dairy Sci* 1989;72(3):784-804. PMID: 2654228
113. Özbey İ, Ziypak T, Adanur Ş. Vitamin D ve üreme sistemi. *J Pediatr Sci* 2012;8(2):134-7
114. Jensen MB, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011;26(6):1307-17. PMID: 21427118
115. Howland RH. Vitamin D and depression. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011; 49(2):15-8. PMID: 21261225
116. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in over weight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264(6): 599-609. PMID: 18793245
117. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol.*2009;19:73-8. PMID: 18329892
118. Sahillioğlu B, Serdar MA , Erkal N , Erden G , Bakır F , Yıldırımkaaya MM , et al. 25-OH-vitamin D hormon için tandem kitle spektrometrede yöntem geçerli kılma çalışması ve bu yöntemin farklı yöntemlerle karşılaştırılması yöntem bildirisi. *Turk J Biochem* 2011; 36 (1) ; 73–79.
119. Balasubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D deficiency in childhood-a review of current guidelines on diagnosis and management. *Indian Pediatr.* 2013 Jul;50(7):669-75. PMID: 23942432
120. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008; 6(1):23-31.
121. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43. PMID:9425501
122. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011 Jan;86(1):50-60. PMID: 21193656

123. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215-24. PMID: 15797954
124. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr;99(4):1196-203. PMID: 24527713
125. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999 May;69(5):842-56.
126. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhabian O, Salman K. Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician.* 2008 Dec;37(12):1002-5. PMID:19142273
127. Alshishtawy MM. Vitamin D Deficiency. *Sultan Qaboos Univ Med J.* May 2012; 12(2): 140–152. PMID: 3327560
128. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005 Aug;82(2):477-82. PMID: 16087996
129. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics.* 2001 Apr;107(4):E53. PMID: 11335774
130. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach H, Marschang P, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr.* December 2012, 51: 1021-1031. PMID: 22116202
131. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1752S-8S.
132. Mittal H, Rai S, Shah D, Madhu SV, Mehrotra G, Malhotra RK, et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2014 Apr;51(4):265-72. PMID: 24825262
133. Ercan G. Puberte Fizyolojisi. In: Ercan O, Alikasıfoğlu M, Ercan G (ed). *Adolesan Sağlığı.* Kaya Basım 2005; sf: 9-16
134. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970 Feb;45(239):13-23. PMID:5440182
135. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969 Jun;44(235):291-303. PMID:5785179

136. Ercan O. Adolesanın Fiziksel Gelişimi. In: Ercan O, Alikasıfoğlu M (ed). Adolesan Sağlığı 2. Aksu Basım, 2008; sf:13-18.
137. Derman O. Adolesanlarda Psikososyal Gelişim. In: Ercan O, Alikasıfoğlu M (ed). Adolesan Sağlığı 2. Aksu Basım 2008; sf:19-21.
138. Ercan O. Adolesanın Psikososyal Gelişimi. In: Ercan O, Alikasıfoğlu M, Ercan G (ed). Adolesan Sağlığı. Kaya Basım 2005; sf:17-21.
139. WHO. Adolescent Sexual and Reproductive Health. <http://www.who.int/reproductive-health/adolescent/>(accessed on 8 March 2012).
140. Mosca LN, da Silva VN, Goldberg TB. Does excess weight interfere with bone mass accumulation during adolescence? *Nutrients*. 2013 Jun 6;5(6):2047-61. PMID:23743968
141. Vaitkeviciute D, Lätt E, Mäestu J, Jürimäe T, Saar M, Purge P, et al. Physical activity and bone mineral accrual in boys with different body mass parameters during puberty: a longitudinal study. *PLoS One*. 2014 Oct 3;9(10):e107759. PMID: 25279833
142. Ercan O. Ergenlik çağında kemik sağlığı. *Turk Arch Ped* 2011;46(Sup 1):54-8.
143. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopath Assoc* 2009; 109: 5-12. PMID: 19193819
144. Bachrach LK. Making an impact on pediatric bone health. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):137-9. PMID: 10657812
145. Lorincz C, Manske SL, Zernicke R. Bone Health: Part 1, Nutrition. *Sports Health*. 2009 May;1(3):253-60. PMID: 23015881
146. MacKelvie KJ, Khan KM, Petit MA, Janssen PA, McKay HA. A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomized controlled trial in girls. *Pediatrics* 2003; 112: 447-52. PMID: 14654643
147. Lorentzon M, Mellstrom D, Haug E, Ohlsson C. Smoking is associated with lower bone mineral density and reduced cortical thickness in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 497-503. PMID: 17077132
148. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004 Jun;104(6):980-3. PMID: 15175600
149. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001; 84:502-503. PMID: 11369569
150. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12:931-935. PMID: 11804019

151. Soliman AT, De Sanctis V, Elalaily R, Bedair S, Kassem I. Vitamin D deficiency in adolescents. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Nov;18(Suppl 1): S9-S16. PMID: 25538884
152. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al; Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health care population. *Am J Cardiol* 2010;106(7):963-8. PMID: 20854958
153. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr.* 2005 Nov;135(11):2602-8. PMID: 16251618
154. Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One* 2011;6(7): e22179. PMID: 21799790
155. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61(3 Suppl):638S-45S. PMID: 7879731
156. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54(1):15-21. PMID: 19194104
157. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr.* 2005 Feb;135(2):218-22. PMID: 15671216
158. Zabihiyeganeh M, Jahed SA, Sarami S, Nojomi M. Hypovitaminosis D: are medical students at risk? *Int J Prev Med.* 2014 Sep;5(9):1161-8. PMID: 25317300
159. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr.* 2014 Jun 5;40:54. PMID: 24902694
160. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of Vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics.* 2009; 123: 797-803
161. Daniel D, Hardigan P, Bray N, Penzell D, Savu C. The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2015 Feb 3;5(1):26069. PMID: 25656668
162. Samuel L, Borrell LN. The effect of body mass index on optimal vitamin D status in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *Ann Epidemiol.* 2013 Jul;23(7):409-14. PMID: 23790345

163. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007 Aug;157(2):225-32. PMID: 17656603
164. Watanabe D, Hotta M, Ichihara A. Osteomalacia, severe thoracic deformities and respiratory failure in a young woman with anorexia nervosa. *Intern Med.* 2015;54(8):929-34. PMID:25876575
165. Kolahdooz F, Barr A, Roache C, Sheehy T, Corriveau A, Sharma S. Dietary adequacy of vitamin D and calcium among Inuit and Inuvialuit women of child-bearing age in Arctic Canada: a growing concern. *PLoS One.* 2013 Nov 4;8(11):e78987. PMID: 24223871
166. Golden NH. Osteoporosis Prevention: A Pediatric Challenge. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 542-3.
167. Kaehler ST, Baumgartner H, Jeske M, Anliker M, Schennach H, Marschang P, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and folate deficiency in healthy young female Austrian students in a health care profession. *Eur J Nutr.* 2012 Dec;51(8):1021-31. PMID: 22116202

8. EKLER

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GENEL PEDIATRİ BİLİM DALI

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

D vitamini tüm yaşam boyunca organizmayı etkileyen en eski hormonlardan birisidir. D vitamini eksikliğinin en sık nedeni güneş ışığı ile yetersiz karşılaşmadır. D vitaminine ait reseptörler T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi bir çok organ ve dokuda bulunmaktadır. D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum dengesini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp , aynı zamanda pro-apoptotik , anti enflamatuar ve immünmodulatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda , düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı, diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliği düşünülen vakalarda 25 hidroksivitamin D düzeyi ölçülmelidir. D vitamini vücudumuzdaki birçok reaksiyonda kullanılmakta ve dolayısıyla eksikliklerinde de çeşitli sorunlar görülebilmektedir.

Bu çalışmada adolesan ve gençlik dönemindeki tıp fakültesi öğrencilerinde D vitamini düzeyi ölçülerek, sağlıklı olduğu bilinen bireylerde D vitamini eksikliğinin insidansı araştırılacaktır. Bu amaçla çalışmaya tabi olacak hastalardan sabah aç oldukları dönemde 10 cc'lik kan örneği alınarak, 25 (OH) D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve parathormon düzeyi bakılacak ve hastanın boy, kilo, beslenme hikayesi, yaşam koşulları gibi diğer verilerle karşılaştırılacaktır. Kan alma işlemi sırasında tansiyon düşüklüğü ve kan alınan yerde lokal reaksiyon gibi yan etkiler görülebilir. Bu istenmeyen etkiler kısa süreli olup, ihtiyaç duyulursa basit yöntemlerle tedavileri mevcuttur.

Bu çalışmada toplam 600 kişiden kan örnekleri alınması planlanmıştır. Hastalardan kan örneklerinin ve gerekli diğer bilgilerin alınmasının ardından hastanın araştırma işlemleri son bulur. Bakılan değerlerde normalin dışında veriler saptanması durumunda hastaya geri dönüş yapılarak tedavilerinin sağlanması için gerekli birimlere yönlendirilir.

Gönüllüler hakkındaki bilgiler veya çalışmada elde edilecek veriler başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Gönüllüler araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahiptirler. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilir. Gönüllü araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Gönüllü, araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmez, ayrıca kendilerine ek bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllülerden alınacak numuneler (serum vs.) yalnızca “Adolesan ve gençlik dönemindeki İstanbul Tıp Fakültesi Öğrencilerinde D vitamini düzeyi ” adlı çalışmada kullanılacaktır. Gönüllülerin kimlik bilgileri gizli tutulacaktır.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Aslı Derya Kardelen tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Genel Pediatri Bilim Dalı'nda 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 yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin 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 da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Aslı Derya Kardelen, 0212 41420 00-31669 , İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklar A.B.D. Genel Pediatri Bilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

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 ilişkiime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım.

Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD.
GENEL PEDIATRİ BD.
OLGU TAKİP FORMU

Adı, Soyadı:

Tarih:

Doğum Tarihi: .../.../...(Gün/Ay/Yıl)

Yaşı:

Cinsiyeti:

Boy:.....(cm)

Okul No:

Ağırlık:.....(kg)

Telefon No:

Bel Çevresi:.....(cm)

Tıp Fakültesindeki kaçınıcı yılınız?

VKİ:

Süt ve süt ürünleri tüketiyor musunuz?

Sütöğün.....miktar

Peynir.....öğün.....miktar

Yogurt.....öğün.....miktar

Ayran.....öğün.....miktar

Ayda kaç gün balık tüketiyorsunuz?.....gün /ay -cinsi.....-gramı.....

Ailede D vitamini, Ca metabolizması ile ilgili bilinen hastalığı olan var mı? Var-Yok

D Vitamini Kullanıyor musunuz? Evet-Hayır

Tek başına mı?- polivitamin olarak mı? Kaç Ünite ?.....

Ciddi ve sürekli bir hastalığınız var mı? (Var ise lütfen hastalığın adını yazınız.)

a)Yok b)Karaciğer hastalığı c) Böbrek hastalığı

d)Kemik hastalığı e)Kr. İshal (Uzun süreli ishal)

Sürekli Kullandığınız ilaç var mı? (lütfen ilacın adını yazınız)

a) Kalsiyum b) Antikonvulzif(hangisi?) c) Antiasit(hangisi?)

d)Diğer

Alışkanlıklarınız var mı?

a) Sigara b) Kola c) Alkol d) Diğer(.....)

Giyim tarzınız nasıl? (Kızlar için) a) Açık b) Tam kapalı (.....süre)
25

Cilt renginiz: a)Esmem b)Kumral c)Sarışm

Güneş koruyucu kullanıyor musunuz? a)Evet b)Hayır

Evet ise kaç faktör?

Fiziksel aktivite yapıyor musunuz?

a)Hayır b)Futbol c)Basketbol d)Koşu
e)Yürüyüş f)Diğer(.....)

Yaptığınız fiziksel aktivitenin süresi:

a)15 dk'dan az b)15-60 dk c)60 dk'dan fazla

Gün içinde güneşli alanda geçirilen zaman:

a)15 dk'dan az b)15-60 dk c) 60 dk'dan fazla

Bir günde okulda geçirilen süre (derste):

Laboratuvar bulguları

Ca

Fosfor

ALP

25(OH)D

Parathormon

9. ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Aslı Derya KARDELEN
Doğum Tarihi : 10.06.1984
Doğum Yeri : Bilecik
Medeni Durum : Bekar
Ev Adresi : Seyitömer mah., Ziya Gökalp Cad., No:45, D:5,
Fatih/İSTANBUL
Mezuniyet : İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa İngilizce Tıp
Görev Yeri : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk
Sağlığı ve Hast. ABD
Yabancı Dil : İngilizce
Telefon : 05308701984
E-Posta Adresi : aslideryakardelen@gmail.com
Eğitim : Tıpta Uzmanlık Öğrencisi