

D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi

Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D

Belkız Öngen*

Ceyda Kabaroğlu**

Zuhal Panırdar**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Klinik Biyokimya Bilim Dalı

ÖZET

D vitamininin en önemli etkisi, kalsiyum homeostazi ve kemik sağlığı üzerinedir. Ayrıca D vitamini hormon gibi fonksiyon görerek kolon kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi kanserleri, Multipl Skleroz, Tip 1 Diyabet, Crohn Hastalığı, Metabolik Sendrom gibi otoimmün hastalıkları ve tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarını önlemede anahtar rolü oynamaktadır. D Vitamini eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olmaktadır. Bu derlemede D vitamininin metabolizması, fonksiyonu, düzeyleri, ölçüm yöntemleri, eksikliğinin nedenleri, klinik ve biyokimyasal değerlendirilmesi, otoimmün, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve kanser ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: D vitamini, 25 (OH) D vitamini, raşitizm

ABSTRACT

The most important effect of vitamin D is on bone health and calcium homeostasis. Moreover, vitamin D, functioning as hormone, plays a key role in preventing cancers such as colon CA, prostate CA, breast CA and autoimmune diseases such as multiple sclerosis, type 1 diabetes, Crohn' disease and infectious diseases such as tuberculosis. Deficiency of vitamin D is defined as the level of 25(OH)D being less than 20 ng/ml. It causes bone demineralization leading to rachitism in children and osteomalasia in adults. In this review the metabolism of vitamin D, it's functions, levels, measuring methods, causes of insufficiency, clinical and biochemical evaluation and the relation with cardiovascular diseases, osteoporosis and cancer were evaluated.

Key Words: Vitamin D, 25 hydroxy vitamin D, rachitism

GİRİŞ

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldür. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum homeostazi ve kemik sağlığı üzerinedir (1).

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D

düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir (2).

25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den

yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (2).

D Vitamini Kaynakları

D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak yapılabilmektedir.

Diyetle, bitkilerde bulunan ergokalsiferol (D₂ vitamini), hayvan dokularında bulunan kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklinde alınabilmektedir. Diyetle D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında bulunmaktadır.

Endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığı maruziyeti ile dermis ve epidermiste kolekalsiferol (vitamin D₃) oluşmaktadır (1). Güneş ışığına fazla maruz kalınmasıyla vitamin D₃ inaktif ürünlerine çevrilmektedir (2).

Diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D₂ veya vitamin D₃ yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (2).

D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye (25(OH)D) dönüştürülmektedir. Ancak D vitamininin aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂D) dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimidir. 25(OH)D ise dolaşımdaki major formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (2).

1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmaktadır (2).

1,25(OH)₂D konsantrasyonunun düzenlenmesi (1 alfa hidroksilaz aktivitesinin düzenlenmesi)

1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimidir. Bu enzimin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar.

1. PTH, D vitamini düzeyini arttırmaktadır.
2. Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
3. Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.
4. FGF 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO₄ kotransportuna neden olmaktadır. FGF23 1,25(OH)₂D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (3,4).

D Vitamini Reseptörleri

İntraselüler reseptörlerdir. Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, İmmün sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (4).

D Vitamini Fonksiyonu

1,25(OH)₂D'ün genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir.

1. 1,25(OH)₂D Duodenumdan Ca absorpsiyonu arttırmaktadır.

Vitamin D reseptor-retinoik asit x- reseptor complex (VDR-RXR) ile etkileşerek epitelyal kalsiyum kanal, calbindin 9K, kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) ekspresyonunu arttırmaktadır.

2. 1,25(OH)₂D, ileumdan P absorpsiyonu arttırmaktadır.

D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir (1-3). Vitamin D reseptor aktivasyonu oldu-

ğunda ise kalsiyum Emilimi %30-40, fosfor Emilimi ise %80 oranında artmaktadır (2).

3. 1,25(OH)₂D, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmaktadır.
4. 1,25(OH)₂D, kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır.

Vitamin D Receptor aktivator of nuklear faktor kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL Preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların matur osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Böylece kemik rezorpsiyonu artmaktadır.

5. 1,25(OH)₂D, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır.
6. 1,25(OH)₂D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozis ve anjiogenezisi üzerine odaklanmaktadır.
7. 1,25(OH)₂D, iyi bir immunomodülatördür.

Monosit ve makrofajlar M. tuberkulozis veya bakteri lipopolisakkaridleri ile karşılaştıklarında Toll-like receptor 2/1 (TLR2/1) reseptörleri aktive olmaktadır. Böylece Vitamin D reseptör geni ve 1 alfa hidroksilaz up-regule olmaktadır. Serum 25(OH)D düzeyi >30ng/ml olduğunda 1,25(OH)₂D yapımı artmaktadır. 1,25(OH)₂D nukleusa giderek katekolamin salınımını arttırmakta, katekolamin ise T lenfositleri aktifleyerek sitokin salınımını ve B lenfositleri aktifleyerek Ig sentezini arttırmaktadır.

8. 1,25(OH)₂D, insülin yapımını arttırmaktadır.
9. 1,25(OH)₂D, renin sentezini azaltmaktadır.
10. 1,25(OH)₂D, myokardial kontraktileiteyi arttırmaktadır.

D Vitamini Düzeyleri

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkulatuar form-

dur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir (6).

Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum Emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır (6). PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır (6-8). Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır.

D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanmasında 25(OH)D'nin normal aralığının belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır.

Malabanan ve ark. (9)'nın yapmış olduğu bir çalışmada 25(OH)D düzeyleri 11-25 ng/ml olan sağlıklı erişkinlere 8 hafta boyunca 50.000 IU vitamin D verilmesinin ardından 25(OH)D düzeylerinin ortalamadan %100 arttığı, PTH düzeylerinin 25(OH)D düzeyi 11-15 ng/ml olanlarda %55, 16-19 ng/ml olanlarda %35 arttığı saptanmıştır. Ancak >20 ng/ml olanlarda değişiklik saptanmamıştır.

Heaney ve ark. (10)'nın yaptığı bir çalışmada 25(OH)D düzeyi ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda intestinal Ca absorpsiyon etkinliği ölçülmüş, ardından 25(OH)D₃ tedavisi verilmiştir. 25(OH)D düzeyi ortalama 32 ng/ml olduğunda intestinal Ca absorpsiyonun %45-65 oranında arttığı bulunmuştur (10).

Benzer birçok çalışmadan yola çıkarak 25(OH)D düzeyi; 20 ng/ml D'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi, 150 ng/ml'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (2).

ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

25(OH)D Ölçümü

İlk kullanılan ölçüm 1971'de bildirilen Vitamin D binding protein'nin bağlayıcı olduğu kompetitif protein bağlama yöntemidir (11). Yöntemin avantajı DBP'nin 25(OH)D₂ ile 25(OH)D₃'ü eşit olarak tanınmasıdır. Yöntemin kısıtlılığı ise ölçümde 24,25(OH)₂D, 25,26(OH)₂D, 23 lactone gibi diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsaması ve 10 gün gibi uzun inkübasyon süresinin olmasıdır. Ancak Silisik asit kromatografisinin kullanıldığı kompetitif protein bağlama yöntemi geliştirilerek inkübasyon süresi 1 saat'e düşürülmüştür (11-13).

1977'de High Performance Liquid Chromatography (HPLC) geliştirilmiştir. Bu yöntemde UV absorpsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. İnterferans veren lipidleri ve vitamin D metabolitlerini uzaklaştırması, 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'i ölçebilmesi en önemli avantajlarıdır. Ancak bu yöntem iyi bir donanım ve deneyim gerektirmektedir (11,13).

1985'te RIA (Diasorin) geliştirilmiştir. Bu yöntem için örnek saflaştırması gerekli olmaktadır. Bu yöntemin uygulaması kolay ve sonuçları HPLC ölçüm ile koreledir. Kompetitif protein bağlama ölçümdeki gibi 25(OH)D₂ ile 25(OH)D₃'ü eşit oranda tanımakta ve diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır. Bu nedenden dolayı 25(OH)D ölçümleri %10-20 fazla bulunmaktadır. RIA (IDS) yöntemi ise 25(OH)D₃'e %100, 25(OH)D₂'ye %75 spesifiktir (11,13,14).

ELISA yöntemi RIA ve Kompetitif protein bağlama ölçümdeki gibi diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır (24,25(OH)₂D, 25,26(OH)₂D, 23 lactone) (11).

Kemiluminesans yöntemi 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ için eşit oranda spesifiktir. Ancak bu yöntemin maliyeti yüksektir (11).

Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy (LC-MS) 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü

kantitatif ölçen bir yöntemdir. 25(OH)D₃ için intra-assay CV değeri <%7, inter-assay CV değeri ise <%11'dir. 25(OH)D₂ için intra-assay CV değeri <%9 iken inter-assay CV değeri ise <%16'dir (15-17).

1,25(OH)₂D ölçümü

RRA (Radioresetör ölçüm) 1974'de geliştirilmiştir. Bu yöntem ilk geliştirildiğinde 20 ml kadar yüksek miktarda serum örneği gerektiriyor ve her ölçümde raşitik tavuklardan taze intestinal vitamin D reseptörü hazırlanmasını gerektiriyordu. Ancak 1984'te dondurulduğunda aylarca stabil olan sıgı timusundan D vitamini reseptörü elde edilerek bu engel kaldırılmıştır. Bu yöntem RIA ve ELISA ile iyi korelasyon göstermektedir (13,18,19).

1978'de RIA geliştirilmiştir. Bu yöntem 26,23-lactone, 1,24,25(OH)₃D₃, 1,25,26(OH)₃D₃ gibi 1 alfa hidroksile vitamin D metabolitleri ile interferans vermektedir. Bu nedenden dolayı yöntem %30 daha yüksek sonuç vermektedir (12).

ELISA yönteminin ise en önemli engelini 1 gece inkübasyon süresinin olması oluşturur (12).

D Vitamini Eksikliği

Vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml'den az olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda raşitizm yetişkinlerde osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonuna neden olur. Dünyada 1 milyar kişide D vitamini eksikliği veya yetersizliği olduğu düşünülmektedir (9,20-31).

Kuzey bölgelerinde yaşayanlar, koyu tenli kişiler, >70 yaş üstü erişkinler, geleneksel kapalı giyinen toplumlarda yaşayanlar, kapalı alanlarda bulunanlar, BMI>30 üstündeki kişiler, vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaçlar kullanan kişiler risk altındadır. Obezlerde vitamin D adipoz dokuda depolanmakta ve sistemik olarak kullanılamamaktadır. Bu nedenle non obez kişilere göre

Tablo 1. D Vitamini eksikliği nedenleri.

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşın üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon Yağ malabsorbsiyonu Kistik fibrozis Çölyak hastalığı Whipple hastalığı Crohn hastalığı
Katabolizmanın artıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemi
Genetik hastalıklar	Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3: 1,25(OH) ₂ D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: Fibroblast Growth Faktör 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. X linked hipofosfatemik rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) salgılaması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberkuloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm	
Anne sütü ile beslenen infantlar	

vitamin D düzeyleri obezlerde daha düşük bulunmaktadır (4).

Riketsde kemiğin kollajen matriksinin oluşumunun devam etmesi ancak mineralizasyonunun tam olmaması sonucu yumuşak, esnek kemik oluşumu görülmektedir. Osteomalazide ise mineralize kemiklerin demineralizasyonuna bağlı kırığa duyarlılık artmaktadır (32).

Riketsde Görülen Klinik Bulgular

Huzursuzluk, kas tonusunda azalma, iskelet ağrıları, deformiteler, yürüme bozukluğu, büyüme geriliği görülebilecek bulgulardır (10,32).

Deformiteler

Ağırlık taşıyan kemiklerde ve büyümenin yoğun olduğu epifiz plaklarında özellikle bacaklarda O bain, X bain deformiteleri,

kraniotabes (kemiğe basıldığında pin pon topu hissi), frontal kemiğin belirginleşmesi, suturların genişlemesi, kostokondral eklem bölgelerinde raşitik rozaryler, harrison oluğu (diaframın yapışma yerinde alt kostanın belirginleşmesi) görülebilmektedir (10,32).

Osteomalazide Görülen Klinik Bulgular

Rikets kadar ağır deformiteler görülmemektedir. Ağrı, kas zayıflığı ve yürüme bozukluğu görülebilmektedir. Ağrı en sık kalçada, kas zayıflığı ise özellikle proksimal kaslarda görülmektedir. Kosta, vertebra korpusu ve uzun kemiklerde kırıklar gelişebilmektedir (10,32).

Rikets ve Osteomalazinin Biyokimyasal Bulguları

Serum kalsiyum normal veya düşük, serum fosfor düşük, PTH yüksek, ALP yüksek, 25(OH)D düşük, 1,25(OH)₂D normal veya yüksek olabilir. Ancak D vitamini eksikliği 1 alfa hidroksilaz eksikliğine bağlı ise 1,25(OH)₂D düşük, 25(OH)D ise normal veya yüksek bulunabilmektedir (10,32).

D Vitamini İntoksikasyonu

25(OH)D 150 ng/ml üstünde olduğunda vitamin D intoksikasyonu görülmektedir. Ancak çok nadirdir. İnfantlarda D vitamininin günde 40.000IU 1-4 ay kullanımı, erişkinde ise günde 100.000 IU birkaç ay kullanımı sonrasında vitamin D intoksikasyonu görülebilmektedir (4).

Bu hastalarda iştahsızlık, kusma, baş ağrısı, aritmi, HT, poliüri, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri damar kalsifikasyonu, nefrokalsinoz, böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (3,10,32).

D Vitamini ve Osteoporoz

Vitamin D osteoporozlu kişilerde kırılma riskini azaltmaktadır.

Günde 800 IU vitamin D₃ ve 1200 mg kalsiyum verilen 3270 Fransız yaşlı kadında

yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırığı riskinde %43, nonvertebral kırık riskinde %32 azalma görülmüştür (33). Günde 700 IU vitamin D₃ ve 500 mg kalsiyum alan 65 yaş üstü 389 erkek ve kadında yapılan başka bir çalışmada vertebral kırık riskinde %58 oranında azalma görülmüştür (34). Bischoff ve ark. (21) nonvertebral ve kalça kırık riskini önleyen optimal vitamin D dozunu 700-800 IU vitamin D₃/gün olarak önermişlerdir.

D Vitamini ve Kanser

Neoplastik hücreler Vitamin D reseptörü taşımaktadır. Sahip oldukları 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D düzeyi 30ng/ml'dan yüksek olduğunda 1,25(OH)₂D oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂D ise kanseri azaltıcı özelliktedir. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı, diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (35). Vitamin D eksikliğinde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış gözlenmiştir (36,37).

1,25(OH)₂D malign hücrede görevini tamamladıktan sonra CYP24 genini stimule ederek kendi yıkımını başlatmaktadır. Malign hücrede görev yapan 1,25(OH)₂D vitamini dolaşıma geçmemekte ve kalsiyum metabolizmasını etkilememektedir (6,39-41).

Çalışmalarda kuzey kutbunda yaşayan kişilerde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfomaya yakalanma ve bu kanserlerden ölme riskinin güney kutbunda yaşayanlara kıyasla artmış olduğu görülmüştür (7,36,41-48).

Prospektif ve retrospektif araştırmalar göstermiştir ki 25(OH)D 20 ng/ml'den düşük olduğunda kolon CA, prostat CA, akciğer CA mortalitesi %30-50 oranında artmaktadır (7,36,41,43,46).

D Vitamini ve Otoimmün Hastalıklar

Birçok çalışmada vitamin D eksikliğinde Tip1 Diabet, Multipl Skleroz, Crohn hastalığı

gibi birçok otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir (43,44).

D vitamini yetersizliğinin insülin rezistansını arttırdığı, insülin üretimini azalttığı görülmüştür ve D vitamini yetersizliğinin metabolik sendromla ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).

D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

D Vitamini eksikliğinde HT ve KVH riskinde artış görülmektedir (46,47). Bir çalışmada UV B radyasyona 3 ay haftada 3 kere maruz kalan HT hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında artmış olduğu, sistolik ve diastolik kan basıncı düzeylerinde ise 6 mm Hg düşüş olduğu gösterilmiştir (54).

D Vitamini Tedavisi

8 hafta boyunca 50.000 IU D₂ haftada bir alınmalı, sonrasında her 2-4 haftada bir 50.000 IU D₂ alınması tedaviyi oluşturmaktadır (9,20,39).

KBY olan hastalarda ise, 25(OH)D yıllık ölçülmesi ve düzeyi 30 ng/ml üstünde sürdürülmelidir. KBY 4. ve 5. düzeyde olanlar, GFR 30 ml/dk'dan az olan, diyalize giren kişilerde yeterli düzeyde 1,25(OH)₂D yapılamadığından PTH düzeylerini düşürüp renal kemik hastalığı riskini azaltmak için 1,25(OH)₂D ve beraberinde kalsiyum tedavisi verilmelidir (55-58).

KAYNAKLAR

1. Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3. baskı, 2007 Sayfa 384-387.
2. Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F. Holick. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
3. Klinik Biyokimyada Temel İlkeler Tietz 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.
4. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
5. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Klfor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. Nature 1993; 366: 575-80.
6. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-72.
8. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
9. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet 1998; 351: 805-6.
10. İç hastalıkları için, Biberoglu 2. baskı 2003 Cilt 2 Sayfa 2478-2484.
11. The Measurement of vitamin D: analytical aspects Joseph E. Zerwekh Annals of Clinical Biochemistry; Jul 2004, Health & Medical Complete pg.272.
12. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application Michael F. Holick. Ann Epidemiol 2008 mar.
13. Horst RL, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In: Holick MF, ed. Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 1999: 239-271.
14. Hollis B. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3149-51.
15. Measurement of 25(OH)D₃ and 25(OH)D₂ in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison a radioimmunoassay method. Huiping Chen Clin ChimActa 2008 Jan 24.
16. Guo T, Taylor RL, Singh RJ, Soldin SJ. Simultaneous determination of 12 steroids by isotope dilution liquid chromatography-photospray ionization tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta 2006; 372:76-82.
17. Holick MF. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results (letter). J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 210.
18. Brumbaugh PF, Haussler DH, Bursac KM, Haussler MR. Filter assay for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Utilization of the hormone's target tissue chromatin receptor. Biochemistry 1974; 13: 4091-7.
19. Chen TC, Turner AK, Holick MF. A method for the determination of the circulating concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D. J Nutr Biochem 1990; 1: 320-7.
20. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73.
21. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;

- 84: 18-28. (Erratum, *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1253.)
22. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
 23. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-4.
 24. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
 25. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142-6.
 26. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-6.
 27. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 2000; 247: 260-8.
 28. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 257-70.
 29. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001; 22: 477-501.
 30. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int* 2006; 17: 441-6.
 31. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
 32. Nelson Essentials of Pediatrics 3. baskı, 2001 Sayfa 79-81.
 33. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
 34. Dawson-Hughes B, Harris SS, Kral EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
 35. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370.
 36. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-52.
 37. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-8.
 38. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-61.
 39. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
 40. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(Suppl) 1689S- 1696S.
 41. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 94: 1867-75.
 42. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941; 1: 191-5.
 43. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
 44. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.
 45. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer* 2002; 94: 1867-75.
 46. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
 47. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2287-8.
 48. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358: 641-2.
 49. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(Suppl) 6: 1717S- 1720S.
 50. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 7 1-8.

51. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
52. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
53. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150-6.
54. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
55. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
56. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-S201.
57. Brown AJ. Therapeutic uses of vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 5): S3-S19.
58. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18: 266-75.

Yazışma adresi:

Dr. Belkız Öngen
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı,
Bornova, İzmir
Tel : 0.232 390 43 16
E-posta : belkiz.ongen@ege.edu.tr
