T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FİZİKSEL TIP REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

YAŞLILARDA YÜKSEK DOZ İNTRAMUSKÜLER KOLEKALSİFEROL İLE ORAL KOLEKALSİFEROLÜN VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE FİZİKSEL PERFORMANS ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ayşe TELLİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sibel BAŞARAN

ADANA-2010

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FİZİKSEL TIP REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

YAŞLILARDA YÜKSEK DOZ İNTRAMUSKÜLER KOLEKALSİFEROL İLE ORAL KOLEKALSİFEROLÜN VİTAMİN D DÜZEYLERİ VE FİZİKSEL PERFORMANS ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Ayşe TELLİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sibel BAŞARAN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
(TF2009LTP39)

ADANA-2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tezimin hazırlanmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Sibel BAŞARAN'a, uzmanlık eğitimime katkıları bulunan Prof. Dr. Kamil GÖNCÜ'ye, Prof. Dr. Tunay SARPEL'e, Prof. Dr. Erkan KOZANOĞLU'na, Doç. Dr. Rengin GÜZEL'e ve Prof. Dr. Füsun UYSAL'a, hastaların kanının alınmasında yardımını esirgemeyen hemşiremiz Zerrin SERT'e, huzurevindeki yardımlarından dolayı Adana Huzurevi ve Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi Müdiresi Nurdan KAMALI'ya ve huzurevi fizyoterapisti Hacer MUSABEYOĞLU'na ve diğer personellerine, laboratuar tetkiklerinin yapılmasında katkıları bulunan Prof. Dr. Akgün YAMAN'a, Hatice Özçürümez ve Işıl Sürer'e, istatistik aşamasında değerli katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na, çalışma arkadaşlarıma, tüm FTR personellerine, eğitimim süresince başarılarımı borçlu olduğum ve en büyük desteği aldığım sevgili aileme, asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan desteği ve sevgisi için eşim Hasan TELLİOĞLU'na ve kızım Semiha Dila'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe TELLİOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLO LİSTESİ IV
ŞEKİL LİSTESİ V
KISALTMA LİSTESİ VI
ÖZET VIII
ABSTRACT IX
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Vitamin D 2
2.1.1. Vitamin D Kaynakları 2
2.1.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması 4
2.1.3. Vitamin D Katabolizması 11
2.2. Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler 11
2.2.1. Enlem ve Mevsimsel Değişiklikler 11
2.2.2. Atmosferin Özellikleri 11
2.2.3. Bulutlardaki Katmanlar ve Bulut Yüksekliği 11
2.2.4. Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA) 12
2.2.5. Melanin 12
2.2.6. Güneş Koruyucular 12
2.2.7. Yaşlanma 12
2.2.8. Obezite 13
2.2.9. Giyinme Şekli 13
2.3. Vitamin D'nin Etki Mekanizması 13
2.4. Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri 14
2.4.1. Barsaklar Üzerine Etkisi 15
2.4.2. Kemikler Üzerine Etkisi 15
2.4.3. Böbrekler Üzerine Etkisi 16
2.4.4. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri 16
2.4.5. Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri 18
2.4.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar 19
2.4.5.2. Diyabet 19
2.4.5.3. Kanser 20
2.4.5.4. Enfeksiyöz Hastalıklar 20
2.4.5.5. Multipl Skleroz (MS) 21
2.4.5.6. Depresyon ve Kognitif Durum 21
2.4.5.7. Kronik Ağrı 21
2.5. Vitamin D Eksikliği 22
2.5.1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri 24
2.5.2. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi 25
2.6. Vitamin D İntoksikasyonu 26

2.7. PTH 27
2.8. Yaşlılıkta Kas İskelet Sistemindeki Değişiklikler 28
2.9. Denge ve Fiziksel Performans 30
2.9.1. Dengenin Değerlendirilmesi 30
2.9.1.1. Statik Testler 30
2.9.1.2. Dinamik Testler 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması 35
3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri 35
3.2. Tedavi Protokolü 36
3.3. Takip değerlendirmeleri 37
3.4. İstatistik 39
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 48
6. SONUÇ 56
7. KAYNAKLAR 57
8. EKLER 63
Ek 1. Değerlendirme formu 63
Ek 2. Komorbidite Anketi 65
Ek 3. Hastaların Bilgilendirilmiş Olur Formu 66
Ek 4. Kısa Fiziksel Performans Testi 67
9. ÖZGEÇMİŞ 69

TABLO LİSTESİ

Tablo no **Sayfa no**

Tablo 1. Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları 3
Tablo 2. Serum 25(OH)D konsantrasyonları, sağlık ve hastalık 23
Tablo 3. Vitamin D eksikliği nedenleri 24
Tablo 4. Vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin tedavisi 26
Tablo 5. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri 41
Tablo 6. Başlangıç laboratuvar değerleri, kuadriseps kas gücü ölçümleri ve SPPB skorları 42
Tablo 7. Gruplar arası ve grup içi 25(OH)D değerlerinin karşılaştırılması 43
Tablo 8. Gruplar arasında başlangıca göre 6. ve 12. haftalarda 25(OH)D seviyelerindeki artışın karşılaştırılması 44
Tablo 9. Gruplar arası ve grup içi kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması 45
Tablo 10. Gruplar arası ve grup içi PTH değerlerinin karşılaştırılması 46
Tablo 11. Gruplar arası ve grup içi Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinin karşılaştırılması 46
Tablo 12. Gruplar arası ve grup içi kuadriseps kas gücü ve SPPB skorlarının karşılaştırılması 47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no **Sayfa no**

Şekil 1. Steroid hormon (kortizol), Vitamin D_2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D_3 (kolekalsiferol)'ün moleküler yapıları....4
Şekil 2. Vitamin D_3 ve Vitamin D_2'nin moleküler yapıları....5
Şekil 3. Ciltte 7DHC'den vitamin D_3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi....6
Şekil 4. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi....8
Şekil 5. Vitamin D sentezi ve metabolizması....10
Şekil 6. Vitamin D'nin biyolojik etkileri....19
Şekil 7. Vitamin D eksikliğinin major nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar....22
Şekil 8. Çalışmaya alınan hastaların gruplara randomizasyonu ve çalışmanın akış şeması....37
Şekil 9. MicroFET3....38
Şekil 10. MicroFET3 ile kuadriceps kas gücü ölçümü....38
Şekil 11. IM ve Oral grupta 25(OH)D seviyelerindeki değişimlerin error bar ve lineer grafikleri....44

KISALTMA LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AD : Alt değer

AFPT : Toplam Fonksiyonel Performans Zamanı (Aggregate Functional Performance Time)

ALP : Alkalen fosfataz

BMD : Kemik Mineral Yoğunluğu (Bone Mineral Density)

BUN : Kan üre azotu

Ca : Kalsiyum

cm : Santimetre

Cr : Kreatinin

CRT : Seçim Reaksiyon Zamanı (Choice reaction time)

DBP : Vitamin D Bağlayıcı Protein

DM : Diabetes mellitus

DNA : Deoksiribonükleik Asit

GZA (SZA) : Güneş Zirve Açısı (Solar Zenith Angle)

IL : İnterlökin

İM : İntramusküler

İÜ : İnternasyonel Ünite

kg : Kilogram

kg/m^2 : Kilogram/metre^2

lb : Libre

ng/ml : Nanogram/mililitre

nmol/L : Nanomol/litre

MED : Minimal Eritemal Doz

mg : Miligram

µg : Mikrogram

mJ : Milijoule

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

MS **:** Multipl Skleroz

pg/ml **:** Pikogram/mililitre

pmol/L **:** Pikomol/litre

PTH **:** Paratiroid hormon

RA **:** Romatoid Artrit

RANK **:** Nukleer Faktor Kappa β'nın Reseptör Aktivatörü (Reseptor Activator of Nucleer Factor Kappa β)

RXR **:** Retinoik Asit X Reseptörü

SLE **:** Sistemik Lupus Eritematozus

SPPB **:** Kısa Fiziksel Performans Testi (Short Physical Performance Battery)

SS **:** Standart Sapma

U_{Ca}/ U_{Cr} **:** İdrar kalsiyum/kreatinin oranı

UV **:** Ultraviyole

UVB **:** Ultraviyole B

ÜD **:** Üst değer

VDR **:** Vitamin D Reseptörü

VDRE **:** Vitamin D Cevap Elementleri

VKİ **:** Vücut Kitle İndeksi

YKK **:** Yağsız Kas Kitlesi

7DHC **:** 7-dehidrokolesterol

25(OH)D **:** 25-hidroksi vitamin D

1,25$(OH)_2$D **:** 1,25-dihidroksi vitamin D

24,25$(OH)_2$D **:** 24,25-dihidroksi vitamin D

ÖZET

Yaşlılarda Yüksek Doz İntramusküler Kolekalsiferol ile Oral Kolekalsiferolün Vitamin D Düzeyleri ve Fiziksel Performans Üzerine Etkileri

Amaç: Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan yaşlılarda yüksek doz intramusküler ve oral kolekalsiferolün Vitamin D düzeyleri, kas kuvveti ve fiziksel performans üzerine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri ambulatuvar 116 kişi değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 66 hastanın demografik ve tanımlayıcı verileri sorgulandı. Serum 25(OH)D seviyesi <10 ng/ml eksiklik, 10-29 ng/ml arası yetersizlik olarak alındı. Vitamin D eksikliği/yetersizliği bulunan bireyler 600,000 IU kolekalsiferolün uygulanma şekline göre İM ve Oral gruplara randomize edildi. Kolekalsiferol tedavisi sonrası hastalar 6. ve 12. haftalarda takip edildi. Biyokimyasal tetkikleri başlangıç, 6. ve 12. haftalarda yapıldı. Başlangıç ve 12. haftada MicroFET3 manuel kas gücü ölçüm cihazı ile kuadriseps kas gücü ölçümü ve Kısa Fiziksel Performans Testi (SPPB) ile fiziksel performansları değerlendirildi.

Bulgular: Bireylerin (n=116) % 37,1'inde (n=43) eksiklik, % 57,8'inde yetersizlik (n=67) bulundu. Yalnızca % 5,2 (n=6) kişide vitamin D seviyesi yeterliydi. Çalışmaya alınan hastaların (n=66) % 42,4'ünde (n=28) eksiklik, % 57,6'sında (n=38) yetersizlik mevcuttu. Kolekalsiferol tedavisi sonrası her iki grupta 6. ve 12. haftalarda vitamin D seviyelerinde anlamlı artış tespit edildi. 12. haftadaki artış İM grupta Oral gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,003). Kolekalsiferol tedavisi sonrası kuadriseps kas gücü ve fiziksel performans skorlarında 12. haftada anlamlı iyileşme saptandı. Ancak kuadriseps kas gücü, fiziksel performans testleri ve Vitamin D seviyeleri arasında korelasyon gösterilemedi.

Sonuç: Vitamin D eksikliği yaşlılarda, özellikle huzurevlerinde yaşayanlarda sık görülmektedir. Vitamin D nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynadığından 65 yaş ve üzeri bireyler optimal düzeylerin sağlanması açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Özellikle yaşlılarda günlük tedavilere uyumun düşük olması nedeniyle vitamin D'nin periyodik olarak yüksek dozda uygulanması güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar sözcükler: Vitamin D, yaşlılar, kas gücü, fiziksel performans

ABSTRACT

Effects of High Dose Intramuscular Cholecalciferol and Oral Cholecalciferol on Vitamin D Levels and Physical Performance in Elderly

Objective: To evaluate the effects of high dose intramuscular cholecalciferol and oral cholecalciferol on vitamin D levels, muscle strength and physical performance in elderly patients with vitamin D deficiency or insufficiency.

Material and Method: 116 ambulatory individuals aged 65 years and older living in a nursing home were evaluated. Demographic and descriptive data of 66 patients who fulfilled the inclusion criteria were investigated. Serum 25(OH)D levels lower than 10 ng/ml are accepted as deficiency, whereas between 10-29 ng/ml as insufficiency. Individuals with Vitamin D deficiency/insufficiency were randomized into IM and Oral groups according to administrating technique of 600.000 IU cholecalciferol. Follow-up of the patients was performed at 6 and 12 weeks after cholecalciferol treatment. Biochemical evaluations were done at the beginning, 6^{th} and 12^{th} weeks. Quadriceps muscle strength measurement by MicroFET3 manual muscle tester and physical performance evaluation by Short Physical Performance Battery (SPPB) were done at the beginning and 12^{th} week.

Results: Deficiency and insufficiency were detected in % 37.1 (n=43) and % 57.8 (n=67) of the individuals (n=116), respectively. Vitamin D levels were sufficient in only % 5.2 (n=6). Deficiency and insufficiency were detected in % 42.4 (n=28) and % 57.6 (n=38) of the patients included in the study (n=66), respectively. Significant increase in vitamin D levels was determined in both groups at 6 and 12 weeks after cholecalciferol treatment. However the increase in the IM group was significantly higher than the Oral group at 12^{th} week ($p=0.003$). Significant improvement was detected also in quadriceps muscle strength and physical performance scores at 12 weeks. However no correlations were detected between quadriceps muscle strength, physical performance tests and Vitamin D levels.

Conclusion: Vitamin D deficiency is common among the elderly population, especially living in nursing homes. Elderly people should be evaluated primarily in order to maintain the optimal levels, as Vitamin D plays an essential role in neuromuscular functions. Concerning low compliance to daily treatment, especially in elderly, periodic application of high dose vitamin D is a safe and effective treatment option.

Key words: Vitamin D, elderly, muscle strength, physical performance

1. GİRİŞ

Vitamin D eksikliği günümüzde dünyada en yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır.[1] Vitamin D eksikliğinin semptom ve bulguları belirsiz veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınamaz ve tedavi edilemez.[2]

Vitamin D eksikliği yüksek enlemlerdeki gelişmiş ülkelerin yaşlılarında, huzurevlerindeki yaşlılarda, geriatrik hastalarda ve kalça fraktürlü hastalarda sık görülmektedir.[3] Özellikle yaşlılar güneşe yetersiz maruziyet, cildin vitamin D sentez kapasitesinin azalması ve diyetle yetersiz vitamin D alımı gibi nedenlerle vitamin D eksikliği gelişimi açısından risk altındadır.[4]

Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar.[2]

Kas iskelet sistemi üzerine bilinen etkilerinin yanında son epidemiyolojik çalışmalar muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyelerini kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirmektedir.[2,3,5-9]

Vitamin D eksikliği olan yaşlı populasyonda vitamin D desteğinin kas gücünü, yürüme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdığı, düşmeleri ve nonvertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir.[10]

Bu çalışmada vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan yaşlılarda yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin vitamin D düzeyleri, kas kuvveti ve fiziksel performans üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan vitamin D, serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır.[11] Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin *feedback* mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir.[12]

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Aktif vitamin D'nin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyonlarla olur; daha sonra kanla kalsiyum homeostazının düzenlendiği hedef dokulara taşınır.[13]

Vitamin D eksikliği infant ve çocuklarda defektif kemik formasyonuyla karakterize olan riketse yol açar.[14] Erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir, ayrıca ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır.[15]

Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmun, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.[2,5,8,15]

2.1.1. Vitamin D Kaynakları

Gerçekte bir prohormon olan vitamin D'yi insanlar yiyeceklerden, diyet desteklerinden ve deride güneş ışığına maruziyetle 7-dehidrokolesterolden (7DHC) endojen sentezle sağlarlar.[16] Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan vitamin D'nin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur.[12,17]

Vitamin D (kalsiferol) terimi iki sekosteroide işaret eder: vitamin D_2 (ergokalsiferol) ve vitamin D_3 (kolekalsiferol). İkisi de, doğal olarak oluşan sterol prekürsörlerinin fotolizisinden oluşur. Vitamin D_3, deride yüksek konsantrasyonda bulunan kolesterolün bir prekürsörü olan 7DHC'den üretilir.[18] İnsan vücudunda sadece vitamin D_3 sentezlenir. Bitkisel kökenli vitamin D_2 ultraviyole (UV) ışınları aracılığı ile yapraklarda sentezlenir.[19,20]

Yiyecekler ve diyet desteklerinde vitamin D kolekalsiferol veya ergokalsiferol şeklinde bulunabilir.[16] Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi vitamin D yönünden zengindir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez. En önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentezlenen vitamin D'dir.[12] Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları Tablo 1'de verilmiştir.[2]

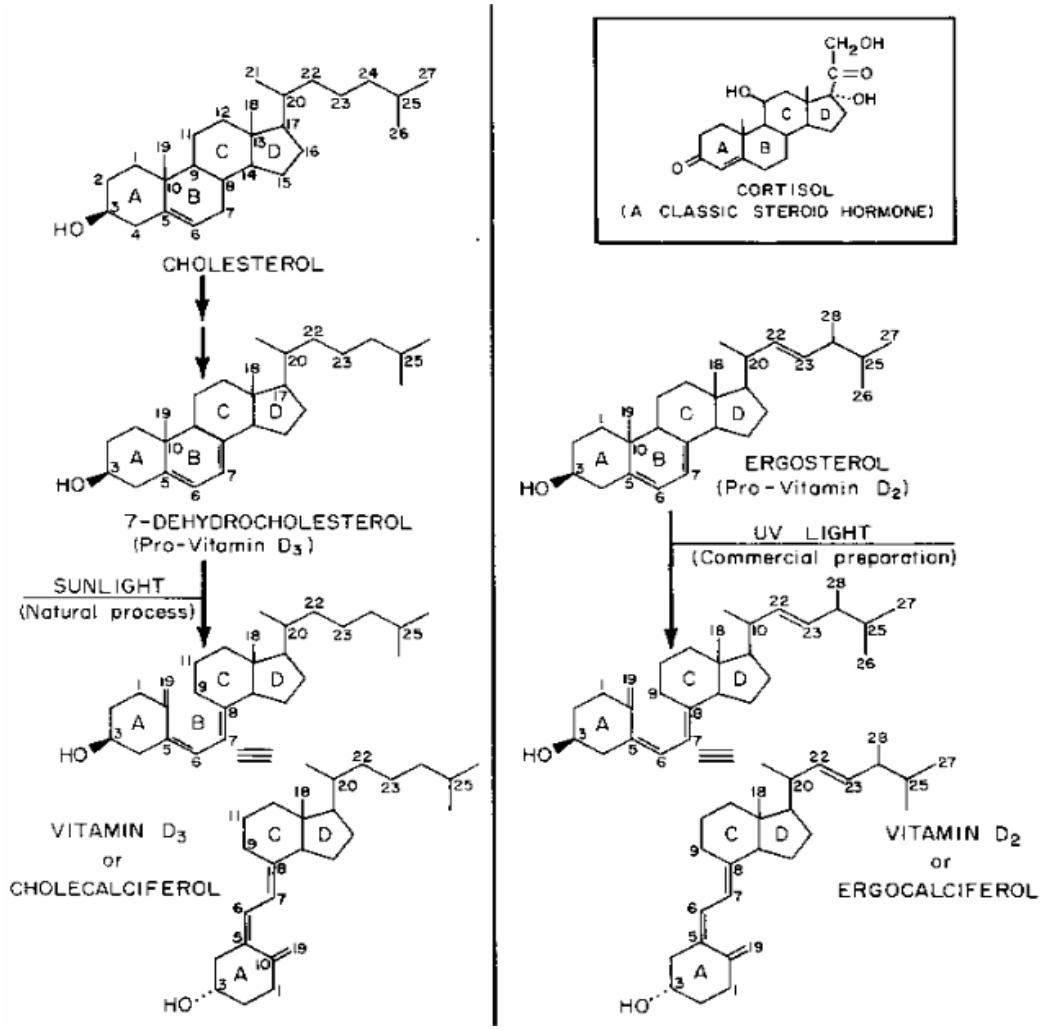
Tablo 1. Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları[2]

Kaynak	**Yaklaşık Vitamin D İçeriği***
Zenginleştirilmiş kaynaklar	
Mısır gevreği	100 IU/her porsiyon
Süt	100 IU/240 ml
Portakal suyu	100 IU/240 ml
Zenginleştirilmemiş besin kaynakları	
Anne sütü**	20 IU/L
Balık Yağı	400 IU/bir çay kaşığı
Yumurta sarısı	20 IU
Uskumru (konserve)	250 IU/100 gr
Somon (konserve)	300-600 IU/100 gr
Somon (taze, çiftlik)	100-250 IU/100 gr
Somon (taze, doğal)	600-1000 IU/100 gr
Sardalya (konserve)	300 IU/100 gr
Ton (konserve)	230 IU/100 gr

*Esas olarak vitamin D_3, yumurta sarısı hariç (D_2 veya D_3)
** Vitamin D eksikliği olmadığı düşünülen laktasyondaki kadınlar

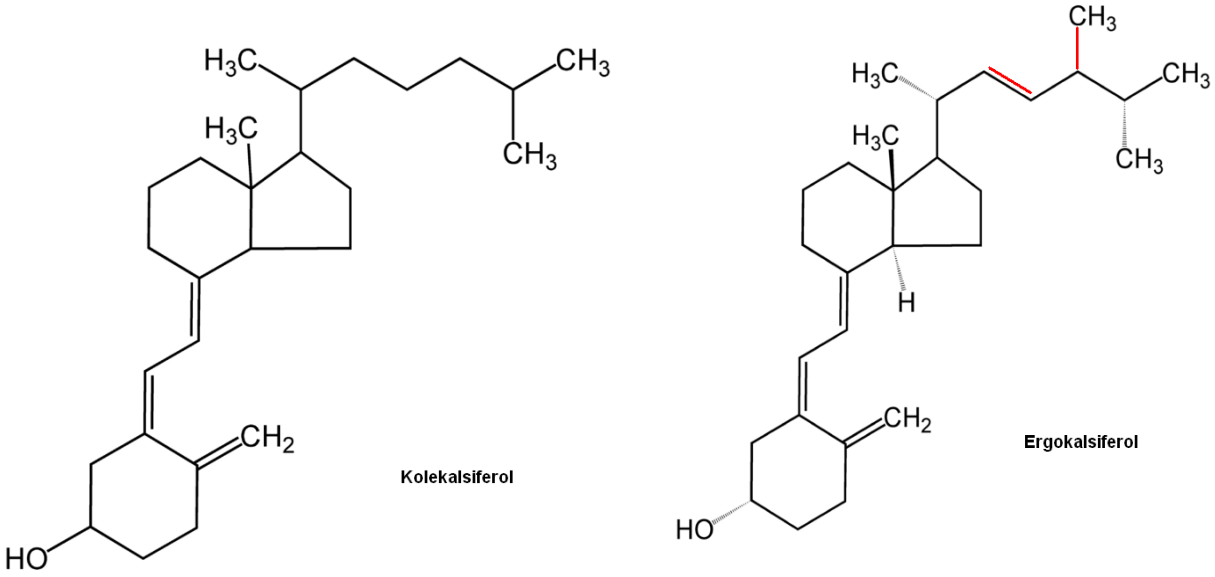
2.1.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması

Vitamin D; diyetle alınabilmesi (vitamin D_2 veya D_3 olarak) veya deri, karaciğer ve böbrekteki tepkimeleri gerektiren bir olayla kolesterol öncüllerinden sentez edilebilmesi yönünden özgün bir maddedir.[21] Vitamin D yapısal olarak steroid hormonlara benzemektedir. Steroidlerde B halkası kapalıyken, vitamin D'de bu halka açıktır.[12] Vitamin D başlıca iki formdan meydana gelir; bitkilerde bulunan ergosterolden oluşan ergokalsiferol (vitamin D_2) ve ciltte UVB ışınlarına maruziyet sonucu 7DHC'den oluşan kolekalsiferol (vitamin D_3) (Şekil 1).[7,8,12,20]



Şekil 1. Steroid hormon (kortizol), Vitamin D_2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D_3 (kolekalsiferol)'ün moleküler yapıları.

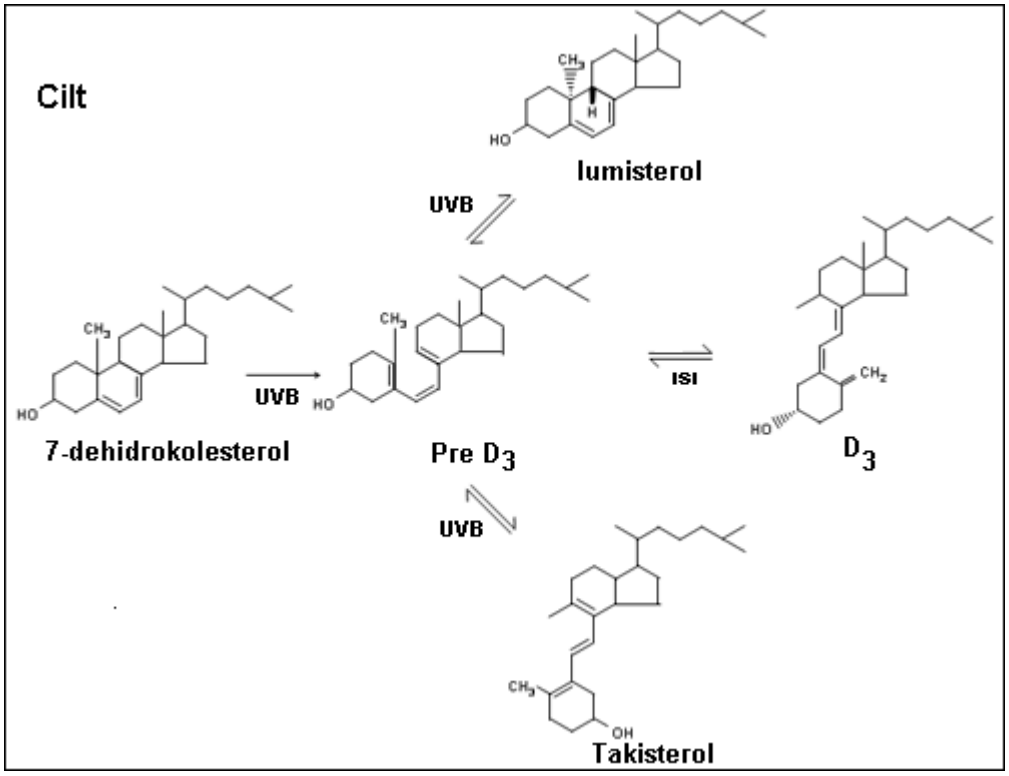
Vitamin D_2 ve D_3 yan zincirlerinde değişiklikler göstermektedir: vitamin D_2, 24. karbonunda bir metil grubu taşır ve 22. ve 23. karbonlar arasında çift bağ bulunur (Şekil 2). Bu özellikler, vitamin D_3 ile karşılaştırıldığında, vitamin D_2'nin metabolizmasını farklılaştırır. Bununla beraber her ikisi de 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] ve 1,25-dihidroksi vitamin D [$1,25(OH)_2D$]'ye dönüşür.[18]



Şekil 2. Vitamin D_3 ve Vitamin D_2'nin moleküler yapıları

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7DHC'ye çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınlar (dalga boyu 290-315nm) epidermisi geçer ve 7DHC'deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif provitamin D_3 (7DHC) previtamin D_3'e dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan previtamin D_3, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur.[13,22] Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D_3'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım inaktif fotoliz yan ürünleri meydana gelir.[8,17,20,23] Bir kere deride previtamin D_3 oluştuğu zaman ya vitamin D_3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır (Şekil 3). Bu durum gereksiz vitamin

D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır.[12,17]



Şekil 3. Ciltte 7DHC'den vitamin D_3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi

Oluşan kolekalsiferol miktarı bulunulan enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere (ultraviyole ışınlarının miktarı ile doğru orantılıdır), güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıya (Zenith açısı), hava kirliliği düzeyine, deriye sürülen koruyucu kremlere, giyinme tipine, ciltteki pigmentasyon miktarına (pigmentasyon miktarı ile ters orantılıdır) ve başka diğer faktörlere bağlıdır.[11,12,24]

Deride vitamin D_3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışınının deriye ulaştığı "Zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda neden derideki Vitamin D sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır.[17]

Diğer yandan güneşlenme ile deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden Vitamin D sentezi için sınır değer olarak her bir cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40º kuzey enlemde yerleşmiş olan ülkelerde kış aylarında ulaşılamamaktadır. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doza (MED) maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 İU Vitamin D_2 dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada ise vücut yüzeyinin % 6'sının haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez MED'de güneşe maruz bırakılması 1000 İU vitamin D sentezi sağlayabilmektedir.[17]

Deriden vitamin D_3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğer ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D_3 sentezlettiren UV ışınlarını absorbe eder.[17,23] Deri pigmenti melanin, provitamin D_3'le güneş ışığı için yarışır. Bu nedenle koyu tenlilerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir.[17]

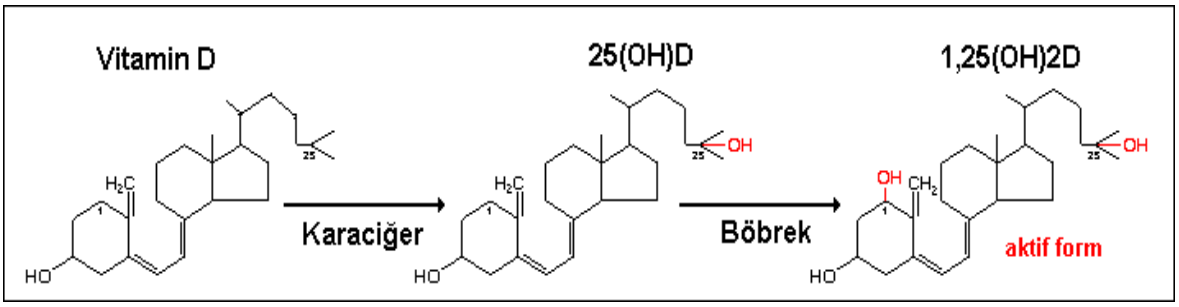
Deride yapılan D_3 vitamini bir α1 globülin olan Vitamin D Bağlayıcı Protein'e (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır.[13,22]

Diyetle bitkisel besinlerden alınan vitamin D_2 ve hayvansal besinlerden alınan vitamin D_3 ince barsaklardan absorbe edilir. Bu olay, besinsel lipidlerin absorbsiyonunda olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Vitamin D_3 daha çabuk ve daha hızlı absorbe edilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında, ayrıca steatore durumunda bu vitaminlerin absorbsiyonu azalır.[25] Emilim sonrası vitamin doğrudan şilomikronlara bağlanır ve başlangıçta lenfatik yolla taşınır. Bu da aynı şekilde DBP ile karaciğere taşınır.[12,17,24,26]

Vitamin D'nin tüm formları serumda DBP veya diğer adı ile transkalsiferine (% 85-88) ve albumine (% 12-15) bağlanmakta ve genel dolaşıma katılarak karaciğere gelmektedir.[11,12,18] DBP, α globülin yapısında olup karaciğerde yapılır.[12] DBP, vitamin D metabolitlerine karşı yüksek afiniteye sahiptir, öyle ki normal durumlarda yaklaşık olarak 25(OH)D ve 24,25$(OH)_2$D'nin % 0,03'ü ve 1,25$(OH)_2$D'nin % 0,4'ü serbesttir.[18,24] Yani DBP, 25(OH)D ve 24,25$(OH)_2$D'yi, 1,25$(OH)_2$D'yi bağladığından 30 kat daha fazla affinite ile bağlar. DBP'nin konsantrasyonu vitamin D metabolitlerinin total

konsantrasyonundan yaklaşık 50 kat daha fazladır. DBP düzeyleri karaciğer hastalığında ve nefrotik sendromda azalır, gebelik ve östrojen alımında artar, fakat vitamin D yetersizliği ya da fazlalığı durumlarından etkilenmez. Gebelik DBP düzeylerini arttırarak, metabolitlerinin DBP'e bağlanmalarını etkileyerek ve $1,25(OH)_2D$ üretimini arttırarak, hem total hem de serbest konsantrasyonların artmasına neden olur. Vitamin D metabolitleri DBP'e aynı bölgeden bağlanmaktadır ve bu bölgenin bir metabolitle doygunluğa ulaşması diğer metabolitlerin bağlanamamasına neden olur. Bu vitamin D toksisitesinde önemli bir noktadır, çünkü bu durumda yüksek konsantrasyonda olan 25(OH)D genelde normal düzeyde olan $1,25(OH)_2D$'yi yerinden eder ve $1,25(OH)_2D$'nin kandaki serbest ve aktif konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bu fenomen kısmen de olsa $1,25(OH)_2D$ düzeyleri normal olan hastalarda vitamin D intoksikasyonuna işaret eden hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi açıklamaktadır.[18]

Vitamin D_2 ve D_3 biyolojik olarak aktif değildir. Biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için metabolik olarak değişikliğe uğrarlar. Yani iki hidroksilasyon reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler.[24,27] Kalsitriolün kolekalsiferolden oluşması karaciğerde başlar ve yolun düzenlendiği organ olan böbrekte biter (Şekil 4).[21]



Şekil 4. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi

Vitamin D'nin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYPA4, CYP2R1, CYP2 olarak da bilinir) ile 25(OH)D'ye ve sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile $1,25(OH)_2D$'ye (aktif vitamin D) dönüşmesi gerekir. 25 hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bezler, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır.

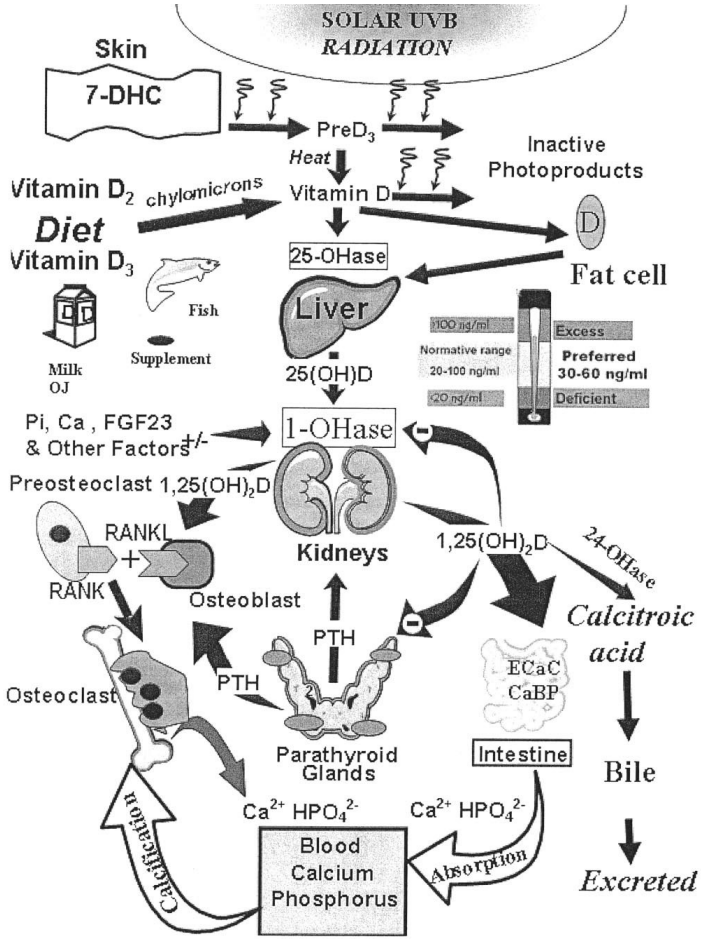
Dolaşımdaki vitamin D'nin en büyük kısmı 25(OH)D olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir.[17] Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. Vitamin D'nin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün *feedback* mekanizması ile düzenlenir.[13,22] Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Diyetle alım ya da endojen vitamin D sentez artışı, serum 25(OH)D düzeylerini yükseltir.[13] Vitamin D eksikliğinde 25 hidroksilaz için substrat az olduğu için 25(OH)D düzeyleri düşüktür. Vitamin D intoksikasyonunda ise 25 hidroksilaz üzerine *feedback* inhibisyon kaybolduğu için 25(OH)D düzeyleri yüksektir.[18]

25(OH)D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serum 25(OH)D düzeyleri hem $25(OH)D_2$ hem de $25(OH)D_3$'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Bu iki 25-hidroksillenmiş radikalin oranı diyette vitamin D_2 ve vitamin D_3'ün göreceli miktarına ve gün ışığına maruziyet sonucu oluşan previtamin D_3 miktarına bağlıdır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür.[13,22]

Vitamin D'nin dolaşımdaki temel metaboliti olan 25(OH)D, DBP ile böbreğe taşınmaktadır.[11] 25(OH)D zayıf bir agonisttir ve tam biyolojik etkinlik için C1 konuşunda hidroksilasyon ile değişikliğe uğratılması zorunludur.[26] Etkili bir bileşik olmayan 25(OH)D böbreklerde, halka yapısının 1. karbon atomunda bir hidroksilasyona daha uğrayarak aktif biyolojik ürün olan $1,25(OH)_2D$'ye dönüşmektedir. Bu tepkime, proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan ve kompleks bir monooksijenaz sistemi olan 1α hidroksilaz ile katalizlenmektedir.[11] Bu basamak sıkı sıkıya düzenlenmeye tabi olup aktif hormonun üretilmesinde hız sınırlayıcı basamaktır.[21] Bu enzim aynı zamanda osteoklast, cilt, kolon, beyin ve makrorajları içeren çeşitli ekstrarenal yapılarda bulunur.[7] Fizyolojik olarak 25(OH)D hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tubuluslarında olur.[13]

Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif şekli $1,25(OH)_2D$'dir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir.[15] Serum $1,25(OH)_2D$ konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50–125 pmol/L)'dir ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir.[28,29] 25(OH)D konsantrasyonu $1,25(OH)_2D$'nin yaklaşık 1000 katı kadar iken $1,25(OH)_2D$ etki yönünden 25(OH)D'den 100 kat daha güçlüdür.[8,21,24,30]

Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile PTH ve kalsitrioldür. Enzimatik aktivitenin artışına yol açan kalsiyumdan fakir beslenme ve hipokalsemi, serum $1,25(OH)_2D$ düzeyini arttırmaktadır. Bu etki için hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH'ya gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve fosfordan fakir beslenme, 1α-hidroksilaz aktivitesini daha zayıf bir şekilde uyarmaktadır.[11] Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu $1,25(OH)_2D$ üretimini arttıran diğer faktörledir.[13] Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi olan kalsitriolün yüksek düzeyleri, renal 1α-hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24,25-dihidroksi vitamin D $[24,25(OH)_2D]$ oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 5).[11]



Şekil 5. Vitamin D sentezi ve metabolizması

2.1.3. Vitamin D Katabolizması

Vitamin D'nin katabolize olma yolu hem karaciğer hem böbrekte 24-hidroksilasyondur. 24,25$(OH)_2$D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25$(OH)_2$D ise 24-hidroksilasyonla "kalsitroik aside" dönüşür (Şekil 5) ve safra yolu ile atılır.[12]

2.2. Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler

Plazma 25(OH)D seviyeleri değiştirilemez ekolojik faktörler (mevsim, lokal hava durumu ve enlem), değiştirilebilir bireysel yaşam tarzı faktörleri (giyinme, diyet alışkanlıkları, güneşlenme alışkanlıkları) ve değiştirilemez bireysel faktörlere (ırk, pigmentasyon, cilt kalınlığı ve yaş) bağlıdır.[3]

2.2.1. Enlem ve Mevsimsel Değişiklikler

Vitamin D kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla vitamin D sentezlenmektedir.[31]

2.2.2. Atmosferin Özellikleri

Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde % 10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır.[31]

2.2.3. Bulutlardaki Katmanlar ve Bulut Yüksekliği

Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupa'da endüstri devrimi döneminde raşitizmin % 80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir.[17,31]

2.2.4. Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA)

Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısıdır ki dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güneş ışınları ile yer yüzünün pozisyon değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda GZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batış veya doğuş pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan geçerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar GZA'sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemde bulunurken, geniş GZA ise kışın, erken öğleden önce, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır.[31]

2.2.5. Melanin

Melanin UVB ışınının absorbsiyonunda çok fazla etkilidir ve bu nedenle artmış cilt pigmentasyonu vitamin D_3 sentezini belirgin şekilde azaltır.[5,9] Koyu renkli insanların ciltteki melanin içeriğinin yüksek olması doğal bir güneş koruyucudur. Bu nedenle Afrikalı zenciler ve diğer koyu renkli insanların ciltlerinin yeterli vitamin D üretimini sağlaması için güneşe daha uzun süre maruz kalmaları gerekir. Afrikalı zenciler ve İspanyolların beyaz ırktan benzerleriyle karşılaştırıldığında kan 25(OH)D seviyelerinin daha düşük olması şaşırtıcı değildir.[1]

2.2.6. Güneş Koruyucular

Koruma faktörü 8 olan bir güneş kremi ile cildin previtamin D_3 üretimi % 95'in üzerinde azalır, 15 koruma faktörlü bir güneş kremi uygulanması cildin UVB ışınlarının % 99'unu absorbe eder ve vitamin D_3 üretimini % 99 azaltır.[5,6,8]

2.2.7. Yaşlanma

Yaşla vitamin D prekürsörü olan 7DHC'nin azalması nedeniyle cildin vitamin D_3 üretim kapasitesini yaşlanma ile azalır.[1,5] Yetmiş yaşında bir bireyde genç erişkine göre 7DHC miktarı yaklaşık % 25'dir ve bu nedenle cildin vitamin D_3 yapma kapasitesi % 75 azalır.[5,8]

2.2.8. Obezite

Vitamin D eksikliği obezite ile ilişkilidir. Vitamin D yağda çözünür olması nedeniyle vücut yağına birleşiktir. Normal kilolu bireylerde vitamin D'nin vücut yağında depolanma yeteneği ciltte vitamin D üretimi için güneş ışığının yetersiz olduğu kış mevsimi boyunca vücuda vitamin D sağlar. Bununla birlikte vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 üzerinde olan obez çocuk ve erişkinlerde vitamin D'nin vücut yağında birikmesi biyoyararlılığını azaltır. Bir çalışmada obez erişkinler normal kilolu sağlıklı erişkinlerle aynı miktarda UVB ışınına maruz bırakıldığında normal kilolu erişkinlerle karşılaştırıldığında kan vitamin D seviyelerini yalnızca % 45 kadar yükseltebilmişlerdir. Bu nedenle obez çocuk ve erişkinlerde 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml üzerinde olmasını sağlamak için normal kilolu bireylere göre en az iki misli vitamin D miktarı gerekir.[1]

2.2.9. Giyinme Şekli

Güneş koruyucu kullanımı, giyinme, koyu cilt pigmentasyonu, yaş ve enlem UV maruziyetini etkilediği için previtamin D_3 sentezini azalttığı bilinmektedir. Giyim cilt yüzeyine UV maruziyetini azaltan önemli bir koruyucu tabakadır. Ancak UV maruziyetinin hepsi previtamin D_3 sentezi için 316 nm dalga boyu altında UVB gerektirdiği için biraz maruziyet sağlığa zararlı etkilerle ilişkilendirilmemelidir.[9]

2.3. Vitamin D'nin Etki Mekanizması

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen $1,25(OH)_2D$, vitamin D'nin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir. $1,25(OH)_2D$ DBP'e bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır, burada serbest formu hücrelerce alınarak spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D Reseptörü (VDR), steroid-retinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. VDR'nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik kompleks (RXR-VDR) vitamin D cevap elementleri (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. $1,25(OH)_2D$ reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar. Aktive olmuş VDR,

barsaklarda kalsiyum-bağlayıcı protein sentezini uyarır, kemikte ise osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır.[13]

$1,25(OH)_2D$'nin hedef dokularda non-nükleer etkileri de olabilir; $1,25(OH)_2D$ kalsiyumun ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intrasellüler kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda $1,25(OH)_2D$'nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır. $1,25(OH)_2D$'nin kemik rezorbsiyonunu artırıcı etkisi, PTH'nın etkisi ile sinerjistiktir. $1,25(OH)_2D$'nin renal kalsiyum ve fosfor tutulumunda rolü halen belli değildir.[13]

$1,25(OH)_2D$ reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır.[8,13] Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. $1,25(OH)_2D$ keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin IL1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücrelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme karsinomları, melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de $1,25(OH)_2D$ reseptörlerine sahiptir. $1,25(OH)_2D$ reseptörü olan tümör hücre serileri, hormona proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır.[13]

2.4. Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri

$1,25(OH)_2D$'nin temel etkisi kemik mineralizasyonunun oluşması ve devamlılığı için gereken serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini düzenlemektir.[24] Yürütülen çalışmalar vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonunu da içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur.[12]

Vitamin D, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için barsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder.[13,22]

2.4.1. Barsaklar Üzerine Etkisi

Barsaklarda $1,25(OH)_2D$'nin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.[13,22] $1,25(OH)_2D$ duodenumda kalsiyum, ileumda ise fosfat absorbsiyonunu sağlar.[24] Vitamin D yokluğunda ince barsaktan diyetteki kalsiyumun emilimi % 10-15'dir. Vitamin D yeterli bireylerde ise kalsiyum emilimi ortalama % 30'dur ve bu oran büyüme, laktasyon, gebelik esnasında % 80'e kadar çıkar.[8,10]

Barsaklarda hormon aktif taşıma mekanizmaları ile kalsiyum ve fosforun emilimini uyarmaktadır. Kalsiyuma eşlik eden fosfor, tamamen bağımsız bir aktif taşınma olayıyla emilime uğramaktadır.[11] Kalsiyum ve fosforun barsak mukozasından taşınması fırçamsı kenar ve mikrovillus zarından yakalama, mukoza hücre zarından taşınma, bazal lateral zar üzerinden hücre dışı sıvıya akışı gerektirir. $1,25(OH)_2D$ bu basamaklardan bir veya daha fazlasını uyardığı açıksa da kesin mekanizma henüz belirlenmemiştir.[26] Kalsitriole yanıt olarak ortamda artan kalsiyum bağlayıcı proteinin aktif taşımadan sorumlu olduğu düşünülmüş, fakat kalsiyum translokasyonunun kalsitriol uygulanmasından 1-2 saat sonra, daha henüz kalsiyum bağlayıcı protein miktarında herhangi bir artış olmadan meydana gelmesi, bu düşünceyi geçersiz hale getirmiştir. Taşımada etkili başka proteinlerin bulunduğu veya erken membran değişikliklerinin aktif taşımadan sorumlu olduğu öne sürülmektedir.[11,26]

2.4.2. Kemikler Üzerine Etkisi

PTH'nın etkilerine benzer etkiler gösteren kalsitriol, kemik dokusundan mineral ve matriks mobilizasyonuna yol açmaktadır. İnvivo çalışmalar, kalsitriol tarafından kemikten kalsiyum mobilizasyonununda PTH'nın gerekliliğini ortaya koymuştur.[11]

Kemik remodellingini stimüle eden $1,25(OH)_2D$ osteoblast aracılığı ile osteoklastları aktive ederek kemik dokunun düzenli olarak mineralizasyonunu sağlar.[25] Özellikle çocuklarda kemik yıkımını arttırarak yeni oluşan kemik dokusuna kalsiyum ve fosforun sağlıklı bir şekilde geçişini sağlar. $1,25(OH)_2D$ bu etkiyi barsaktan kalsiyum emilimini

arttırarak yaptığı gibi, kemikten de kalsiyum mobilizasyonunu sağlayarak kan kalsiyum düzeyini yükseltmek suretiyle meydana getirir. $1,25(OH)_2D$'nin kemikten kalsiyumun rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmektedir.[32] Matür osteoklastlarda ne PTH ne de $1,25(OH)_2D$ reseptörü vardır. Hem PTH hem de $1,25(OH)_2D$ osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde nükleer faktör kappa β'nın reseptör aktivatörü (Reseptor Activator of Nucleer Factor Kappa β-RANK) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.[13]

Kalsitriol kemik dokusunda kalsiyum bağlayıcı bir protein olan ve 49 amino asitten oluşan osteokalsin isimli proteinin yapımını uyarmaktadır. Osteokalsin hidroksiapatit oluşumunun etkili bir kısıtlayıcısı olduğundan, kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyebilmektedir.[11]

2.4.3. Böbrekler Üzerine Etkisi

Böbreklerde kalsitriol, kalsiyum ve fosforun renal atılımlarını kısıtlayıcı bir etki göstermektedir.[11] $1,25(OH)_2D$'nin renal epitelyumdan kalsiyum ve fosfor transportunu nasıl düzenlediği açık değildir. 25(OH)D böbrek tübüllerinden akut dönemde kalsiyum ve fosfor reabsorbsiyonunu arttırmada $1,25(OH)_2D$'den daha etkili olabilir. İnvivo çalışmaların sonuçları, $1,25(OH)_2D$'nin başta PTH olmak üzere diğer hormonlar üzerindeki karmaşık etkilerinin, böbreklerde kalsiyum ve fosfor tutulması üzerinde, diğer vitamin D metabolitlerine göre daha önemli olduğu yönündedir.[18]

2.4.4. Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Vitamin D iskelet gelişiminde, kemik sağlığını sürdürmede ve nöromusküler fonksiyonlarda önemli rol oynar. Vitamin D eksikliği kemikte demineralizasyona neden olur. Çocuklarda zamanla kemikler yumuşar ve deforme olur. Büyüme geriliğine yol açar, uzun kemiklerin epifizleri genişler ve bacaklarda deformiteler olur.[2] Erişkinlerde vitamin D eksikliği osteopeni ve osteoporozu kolaylaştırır ve arttırır, kırık riskini arttırır.[5,8,33] İskelet kasında vitamin D reseptörleri vardır.[2] Kasta vitamin D kas fonksiyonu boyunca kalsiyum

transportunun düzenlenmesinde, yüksek enerjili fosfat bileşiklerin üretimi için inorganik fosfat alımında ve protein sentezinde önemli bir rol oynar. Yaşlılarda düşük serum vitamin D seviyeleri, farklı çalışmalardaki bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen, kas zayıflığı, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir.[34]

Düşmeler 65 yaş ve üzeri kişilerde önde gelen ölüm nedenlerindendir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl bu yaş grubunda % 33'den daha fazla kişi düşmektedir. Vitamin D tedavisi proksimal kas gücünü arttırır, böylece düşme riski azalır.[2] Günlük 700 IU'dan az vitamin D dozu veya 24 ng/ml (60 nmol/L)'nin altındaki serum 25(OH)D konsantrasyonunun 65 yaş ve üzeri kişilerde düşmeleri azaltmadığı gözlenmiştir. Günlük 700-1000 IU vitamin D dozuyla veya serum 25(OH)D konsantrasyonunun 24-38 ng/ml (60-95 nmol/L) arasında olması sağlandığında düşme riski % 19 olarak azaltılabilmektedir.[35] 65 yaş ve üzeri bireylerde kalça fraktürlerinin % 90'ından fazlası düşme nedeniyledir ve kalça fraktürü olan kişilerde bir yıllık mortalite oranı % 20'dir. Günlük vitamin D alımı kalça ve nonvertebral fraktürlerin oranının azaltılmasında önemlidir. Klinik araştırmalar bu yaş grubunda optimal günlük dozun yaklaşık 700-800 İU olduğunu ileri sürmektedir.[2]

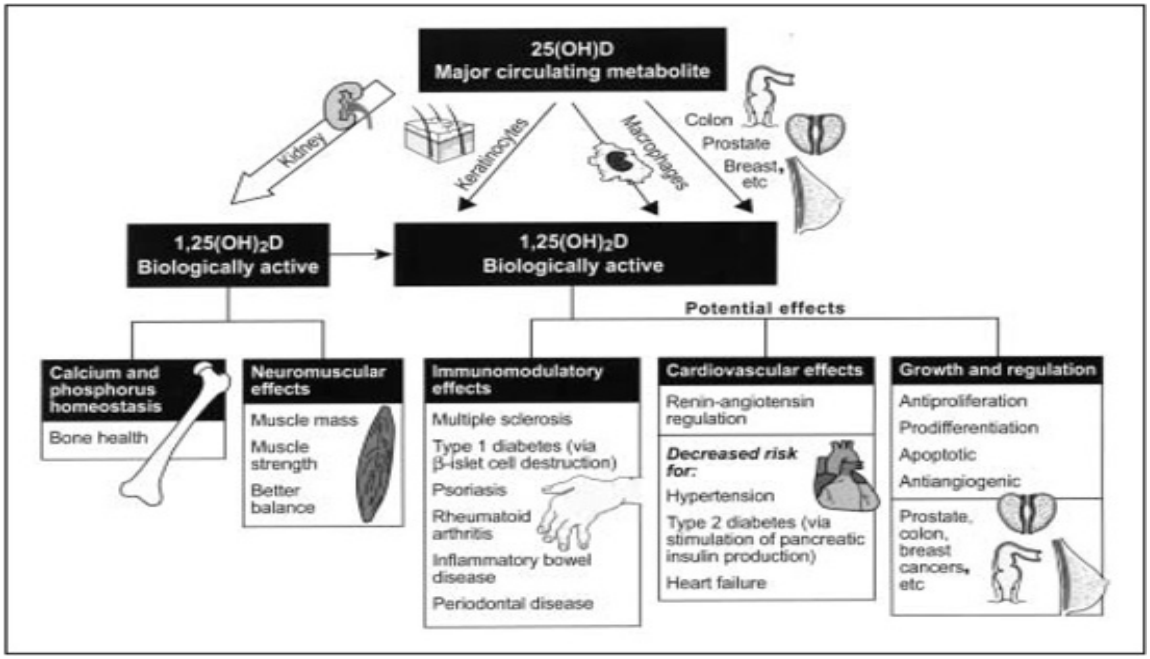
Vitamin D eksikliğinin tanısı klinisyenler tarafından nadiren konmasına rağmen rehabilitasyon kliniklerine başvuran populasyonun çoğunluğu vitamin D eksikliği açısından risk grubundadır. Nonspesifik kas-iskelet ağrısı olan hastaların % 93'ünde vitamin D eksikliği bulunmuştur. Burada dikkat edilmesi gereken husus muskuloskeletal ağrısı olan bu hastalardan 30 yaş altında olanların % 100'ünde vitamin D eksikliği görülmesidir ve bunun % 55'i ciddi eksikliktir. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliğinde % 94 hastada kas güçsüzlüğü ve kemik ağrısı görülmüştür. Vitamin D eksikliğinin kas zayıflığındaki mekanizması kalsidiolün kasta VDR'lere bağlanması ile ilişkilidir. Vitamin D eksikliğinde VDR'ler ve kalsidiolün bağlanma bölgeleri azalır. Bu nedenle kas gücünün sağlanmasında kalsidiol kalsitriolden daha önemli olmaktadır.[23] Yetersiz vitamin D sebebiyle artmış fraktür riski sadece kemik mineral dansitesinin azalmasından kaynaklanmaz. Aynı zamanda kas güçsüzlüğünden, kas-iskelet ağrısından ve düşme riskinin artmasına bağlı düşmeyle ilgili kırıkların artmasından kaynaklanmaktadır.[10] Genişletilmiş 45 hastalık bir vaka çalışmasında eforla uyluk ağrısı olan hastaların kas biopsilerinde tip 2 liflerde atrofi

gösterilmiştir.[23] Vitamin D eksikliğinde primer olarak hızlı, güçlü ve düşmeden kaçınmamızı sağlayan tip 2 fibriller etkilenir.[10] Vitamin D ile tedavi edildikten sonra tip 2 fibrillerin sayısında ve boyutunda artış görülür.[23] Vitamin D eksikliği nedeniyle oluşan kas zayıflığı belirgin olarak proksimal kas gruplarında görülür. Bacaklarda ağırlık hissi, kolay yorulma, sandalyeden zorlanarak kalkma gibi bulgularla kendini gösterir. Eksiklik destek tedavisi ile geriye dönüşümlüdür.[30]

Vitamin D eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin yük taşıyan antigravite kaslarını etkilemektedir. Yaşlılarda serum 25(OH)D konsantrasyonu ile düşmeler arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği olan yaşlı populasyonda vitamin D suplemantasyonunun kas gücünü, yürüme mesafesini ve fonksiyonel yetenekleri artırdığı, düşmeleri ve nonvertebral kırıkları azalttığı gösterilmiştir.[10]

2.4.5. Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

Son epidemiyolojik çalışmalar muhtemelen vitamin D'nin antiinflamatuar, immünmodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle düşük vitamin D seviyelerini kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir (Şekil 6 ve 7).[2,3,5-9] Bütün çalışmaların bir meta-analizinde ortalama 528 IU/gün dozunda vitamin D alımıyla 5,7 yılın üzerinde bütün mortalite nedenleri riskinde % 7 azalma olduğu gösterilmiştir.[1]



Şekil 6. Vitamin D'nin biyolojik etkileri

2.4.5.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

VDR'ler vasküler düz kas, endotelyum, kalp kası hücrelerinde bulunmaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde etkisi olabilir. Gözlemsel çalışmalar düşük vitamin D seviyeleri ile kan basıncı, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir.[7] Araştırmalar suboptimal vitamin D seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmektedir.[2]

2.4.5.2. Diyabet

VDR'ler aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır.[36,37] VDR'lerin güçlü immünmodülatör etkileri vardır. Hayvan modelleri ve insanlardaki son çalışmalar vitamin D'nin glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde ve tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Tip 1 DM gelişen bazı topluluklarda VDR gen polimorfizmi ile ilişki vardır. Epidemiyolojik veriler uzun zamandır yaşamın erken döneminde vitamin D'ye maruziyetle tip 1 DM gelişimi arasında bir bağlantı

bildirmektedir. İnfantlarda artmış vitamin D alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Son dönemlerde vitamin D, tip 2 DM gelişimine katkısı olduğu bilinen pankreatik β hücre fonksiyon defektleri, insülin duyarlılığı ve sistemik inflamasyon gibi durumlarla ilişkilendirilmektedir. İlişki bildiren çalışmaların çoğu gözlemseldir. Bir metaanaliz düşük vitamin D seviyeleri, kalsiyum veya süt alımı ile tip 2 DM veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki göstermiştir.[7]

2.4.5.3. Kanser

1980'lerin sonu ve 1990'ların başında ABD ve Avrupa'nın yüksek enlemlerinde yaşayanlarda kolon, prostat ve meme kanserinden ölüm riskinde artış bildirilmiştir.[8] Meme, kolon, prostat kanser hücreleri ve lösemik hücreler gibi birkaç farklı kanser hücresi VDR bulundurur, kalsitriolün bu hücreler üzerinde inhibitör etkisi vardır. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte hücresel siklusun düzenlenmesi, diferansiyasyonun stimülasyonu, büyüme stimülasyonunun bozulması, anjiogenezisin inhibisyonu, malign hücrelerin artmış apopitozisi şeklindedir.[3] Hayvan modelleri ve insanlardaki gözlemsel çalışmalar vitamin D'nin kanserin önlenmesi ve sağkalımda faydalı olduğunu desteklemektedir.[7] Günlük 1100 IU vitamin D_3 ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin % 60 olarak azaltılabileceği bildirilmektedir.[5]

2.4.5.4. Enfeksiyöz Hastalıklar

Afrikalı zencilerde tüberküloz gelişim riski yüksektir ve vakalar daha ciddidir. Yüz yıldan fazla zamandır tüberküloz tedavisinde güneşin yararlı olduğu bilinmektedir. Muhtemel mekanizmanın makrofajların tüberküloz ile enfekte olması sonucunda hücrelerin uyarılarak $1,25(OH)_2D$ üretiminin artması ve VDR ekspresyonunun artması olduğu bildirilmektedir. Bunların sonucunda tüberküloz ve diğer enfektif ajanlar için öldürücü olduğu bilinen bakteriosidal bir protein olan kathelisidinin gen ekspresyonu artar.[5]

2.4.5.5. Multipl Skleroz (MS)

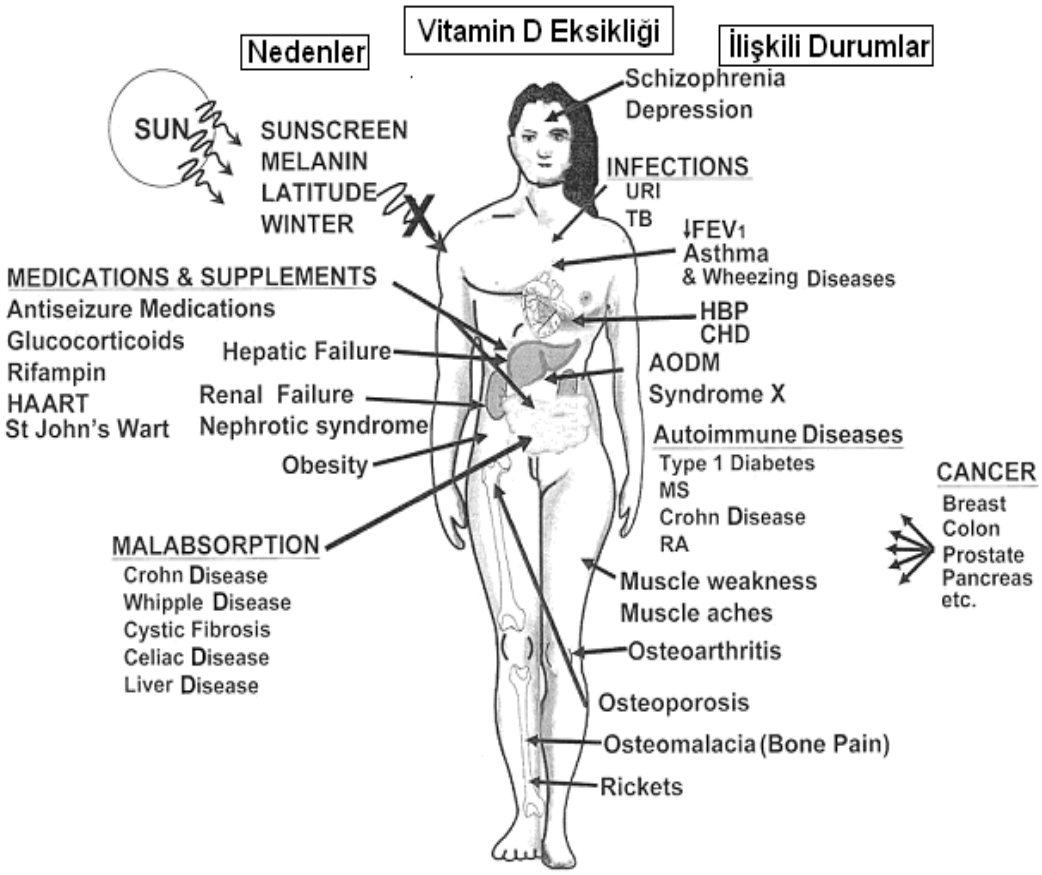
MS nörodejeneratif, T lenfosit aracılı, etiyolojisi belirsiz otoimmun bir hastalıktır. Genetik yatkınlıkla ilişkili olabilmesine rağmen epidemiyolojik çalışmalar kuzey ve güney hemisferlerde enlemlerin yükselmesiyle MS gelişiminin daha güçlü bağıntılı olması nedeniyle çevresel etkiyi ileri sürmektedir. Makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B lenfositler gibi immunmodülatör hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonunu vitamin D'nin etkilediği birkaç çalışmada gösterilmiştir. Bu immunmodülatör etkiler romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), tip 1 DM, inflamatuar barsak hastalıkları ve MS gibi çeşitli otoimmun hastalıkları akla getirmiştir. Erken çocukluk çağında güneşe maruziyet MS gelişimi riskinde azalmayla ilişkilidir. Birkaç çalışma MS'li hastalarda düşük vitamin D seviyelerinin daha ciddi disabilite ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Relapslı-remisyonlu MS'li hastalarda relapslar sırasında düşük vitamin D seviyeleri bildirilmiştir.[7]

2.4.5.6. Depresyon ve Kognitif Durum

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyonla ilişkilendirilmektedir.[2] Gözlemsel çalışmalar Alzheimer'lı hastalarda demansı olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu ilişkinin olası biyolojik nedeni hipokampusta VDR'lerinin varlığı ve vitamin D'nin antioksidatif etkisidir. Alzheimer hastası 225 kişideki bir çalışmada vitamin D seviyeleri (diğer vitamin seviyeleri değil) ile hastaların Mini Mental Durum Değerlendirme skorları arasında korelasyon bulunmuştur.[7]

2.4.5.7. Kronik Ağrı

Vitamin D'nin kemik homeostazında önemli rol oynaması nedeniyle vitamin D eksikliği ile kronik bel ağrısını da içeren kronik ağrı sendromları arasında ilişki olup olmadığı sorgulanmaktadır. Birkaç vaka serisi ve gözlemsel çalışmada kronik ağrılı hastalarda bozulmuş nöromusküler fonksiyon ve nosisepsiyonun kaynağının vitamin D yetersizliği olabileceği ileri sürülmektedir.[7]



Şekil 7. Vitamin D eksikliğinin major nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar

2.5. Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği günümüzde dünyada en yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır.[1] Vitamin D eksikliğinin semptom ve bulguları sinsi veya nonspesifik olduğundan sıklıkla tanınamaz ve tedavi edilemez. Vitamin D eksikliğinin yaygın belirtileri bel, pelvis, alt ekstremitelerde ağrı veya kemik rahatsızlıkları, düşme riskinde artış, bozulmuş fiziksel fonksiyon, kas ağrıları, proksimal kas güçsüzlüğü, kadınlarda simetrik bel ağrısıdır.[2] Osteomalazili erişkinlerde görülebilen kemik rahatsızlıkları ve kas ağrıları sıklıkla fibromyalji, distimi, dejeneratif eklem hastalığı, kronik yorgunluk sendromu, artrit ve başka hastalıklarla karışabilir.[2,5]

Dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonu ciltteki sentez ve vitamin D destekleri dahil diyetle alımın kombine katkısını yansıtır.[38] Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25(OH)D

ölçümü en güvenilir olanıdır.[3,6] Biyolojik olarak en aktif vitamin D metaboliti olan $1,25(OH)_2D$'nin bu amaçla kullanılmamasının birkaç sebebi vardır. Bunlar;

i. $1,25(OH)_2D$'nin plazma seviyeleri sekonder hiperparatiroidizme bağlı hafif-orta osteomalazide normal veya yüksek olabilir.

ii. Plazma 25(OH)D seviyeleri $1,25(OH)_2D$ seviyelerinden 1000 kat daha fazladır

iii. Kemik hücrelerini de içeren birçok periferal doku dolaşımdaki 25(OH)D'yi $1,25(OH)_2D$'ye dönüştürme kapasitesine sahiptir ve böylece bölgesel ihtiyaçlar karşılanır.[3]

Sağlıklı popülasyondaki serum 25(OH)D'nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum vitamin D seviyesinin 20 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder.[7] Serum 25(OH)D seviyesinin 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi (Tablo 2)[6] serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-30 ng/ml arası (25-75 nmol/L) yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri (75 nmol/L) yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir.[33]

Tablo 2. Serum 25(OH)D konsantrasyonları, sağlık ve hastalık[6]

Serum 25(OH)D konsantrasyonu*	Vitamin D durumu	Belirti	Tedavi
<25 nmol/L (<10 ng/ml)	Eksiklik	Rikets, osteomalazi	Yüksek doz kalsiferol
25-50 nmol/L (10-20 ng/ml)	Yetersizlik	Hastalık riskiyle ilişki	Vitamin D desteği
50-75 nmol/L (20-30 ng/ml)	Yeterli	Sağlıklı	Yaşam tarzı tavsiyeleri
>75 nmol/L (>30 ng/ml)	Optimal	Sağlıklı	Öneri yok

(*nmol/L'yi ng/ml'ye çevirmek için 2,5'e bölünür.)

Vitamin D'nin sağlığa yararlı etkileri için dolaşımdaki 25(OH)D seviyesinin 30 ng/ml (75 nmol/L) üzeri olması gerekir.[5-7,33] Serum 25(OH)D konsantrasyonu PTH konsantrasyonuyla ters ilişkilidir. Bu durum bazı araştırmacıların PTH'nın plato seviyelerini baskılamak için gerekli olan 25(OH)D konsantrasyonunu bir biyokimyasal kriter olarak kullanarak vitamin D eksikliğini tanımlamasına rehberlik eder. Çoğu araştırmacı bu seviyeyi 30-32 ng/ml (75-80nmol/L) olarak belirtmektedir. 25(OH)D

konsantrasyonu yaklaşık 30 ng/ml (75 nmol/L) olduğunda serum PTH supresyonu ve yaşlılarda fraktür riskinde azalma görülür. Araştırmalar yaşlılarda maksimal kas fonksiyonu için gerekli olan dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonunu tam belirleyememiştir, fakat bu güne kadar yürütülen çalışmalarda ≥65 nmol/L olarak belirtilmektedir. Yaşlılar için minimum hedef olarak 30 ng/ml (75 nmol/L) önerilmektedir.[33]

Vitamin D eksikliği yaşlılarda, özellikle de huzurevlerinde yaşayan yaşlılarda ve kalça kırıklı hastalarda yaygındır. Serum 25(OH)D seviyesi 12 ng/ml (30 nmol/L) altı olarak alındığında bu grupta vitamin D eksikliği prevalansı % 75 olarak bildirilmektedir.[39] Bir Avustralyalı bir çalışma grubu tarafından vitamin D eksikliği için riskli kişiler gruplandırılmıştır. Riskli gruplar: (i) Düşük veya yüksek seviyede evde bakılan yaşlılar, (ii) Hastaneye alınan yaşlılar, (iii) Kalça fraktürlü hastalar, (iv) Koyu ciltli kadınlar (özellikle örtülüler), (v) Raşitizmli infantların anneleri (özellikle örtülü ve koyu ciltli olanlar).

Vitamin D eksikliği gelişimi açısından özellikle yaşlılar yetersiz gün ışığına maruziyet, deriden vitamin D sentez kapasitesinin azalması ve diyetle vitamin D'nin yetersiz alımı nedenleriyle risk altındadırlar.[4]

2.5.1. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 3'te özetlenmiştir ve ilişkili olduğu durumlarla birlikte Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Vitamin D eksikliği nedenleri[7]

Nedenler	**Örnekler**
Ciltte azalmış sentez	Güneş koruyucu, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yaşlanma, cilt grefti
Azalmış absorbsiyon	Kistik fibrozis, Çölyak, Whipple, Crohn hastalığı, gastrik bypass, kolesterol absorbsiyonunu azaltan medikasyonlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoid, aktivitesi yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanlar
Emzirme	
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D'nin artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
$1,25(OH)_2D$ sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Raşitizme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci
Edinilmiş hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

2.5.2. Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Sağlık kurumlarında güneşe yetersiz maruz kalan kişilerde vitamin D eksikliğini önlemek için sağlıklı popülasyonun bütün bireylerine optimal kemik sağlığını devam ettirecek yeterli alım önerilmelidir.[2]

Kollar ve bacakların haftada iki kez 10:00-15:00 saatleri arasında 5-30 dakika güneşe maruz bırakılması vitamin D eksikliğinin önlenmesinde yeterli olabilir.[7] Güneşe maruziyet vitamin D'nin günlük tavsiye edilen miktarının % 90-100'ünü sağlayabilir. Kabaca vücut yüzey alanının % 6'sı eller ve başta minimal kızarıklığa neden olan güneşe maruziyetle 600-1000 IU vitamin D sağlanabilir.[23]

Günümüzde sağlıklı bireylerde vitamin D eksikliğini önlemek için önerilen yeterli alım infantlarda, çocuklarda ve 51 yaş altı erişkinlerde 200 İU, 51-70 yaş arası 400 İU ve 70 yaşın üzerindeki bireylerde 600 İU'dir.[2,5,7] Bununla birlikte son araştırmalar çocuk ve erişkinlerde günlük yeterli alım tavsiyelerinin Ca absorbsiyonu ve PTH supresyonu için optimal seviyeleri sağlamayabileceğini ileri sürmektedir. Bu endişeler nedeniyle Amerikan Pediatri Akademisi çocuk ve erişkinler için minimum günlük alımı iki katına çıkarmıştır.[2] Postmenopozal kadınlarda ve güneşe maruziyetin yokluğunda çocuk ve erişkinlerin tüm yaş gruplarında 800-1000 İU/gün vitamin D önerilmektedir.[5,7] Erişkinlerde kırık riskinin ve düşme oranlarının azaltması için önerilen vitamin D desteği 700-800 IU/gün'dür.[2]

Vitamin D eksikliği olanlarda 25(OH)D seviyelerini düzeltmek için 8 hafta süreyle haftada 50.000 İU oral kalsiferol uygun bir tedavidir. Replasmandan sonra serum seviyelerini kontrol için optimal zaman tam tanımlanmamıştır, fakat ulaşılmak istenen minimum seviye 30 ng/ml'dir. Serum 25(OH)D seviyeleri tedavinin tamamlanmasından sonra tekrar ölçülmeli, değerler minimum seviyeye ulaşmamış veya aşılamamış ise kalsiferol ikinci kez 8 hafta süreyle verilmelidir.[2,6] Serum 25(OH)D seviyeleri hala yükselmemişse en muhtemel neden tedaviye uyumsuzluk veya malabsorbsiyondur. Eğer malabsorbsiyon düşünülüyorsa gastroenterolog ile konsültasyon düşünülmelidir. Vitamin D seviyeleri düzeldikten sonra kolekalsiferolün devam dozu diyetle veya destekle hergün 800-1000 İU olmalıdır.[2]

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği durumlarında yetişkinlerde ve çocuklarda önerilen tedavi protokolleri Tablo 4'te özetlenmiştir.[6]

Tablo 4. Vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin tedavisi[6]

Eksiklik (25(OH)D<10 ng/ml) tedavisi
Erişkin • 10000 IU/gün kalsiferol veya 60000 IU/hafta kalsiferol 8-12 hafta* • 300000 veya 600000 İU kalsiferol bir veya iki kez oral veya intramusküler **Çocuk** • 6 aydan küçük: 3000 IU/gün 8-12 hafta • 6 ay üzeri: 6000 IU/gün 8-12 hafta • 1 yaş üzeri: Tek doz 300000 IU kalsiferol**
Yetersizlik (25(OH)D 10-20 ng/ml) veya eksiklik sonrası idame tedavisi
Erişkin • 1000-2000 IU/gün kalsiferol veya • 10000 IU/hafta kalsiferol **Çocuk** • 6 aydan küçük: 200-400 IU/gün kalsiferol*** • 6 ay üzeri: 400-800 IU/gün kalsiferol

*IU µg'ye çevirmek için 40'a bölünür.
**Tek doz tedavi etkilidir fakat idame tedaviyle devam edilmelidir.
***Doğumda düşük vitamin D seviyelerine sahip emzirilen bebeklerde 200 IU yetersiz olabilir.

Günde 400 IU/gün vitamin D alımı 25(OH)D konsantrasyonunu 2,8-4,8 ng/ml (7-12 nmol/L) arttırmaktadır.[7] Başka bir çalışmada ise her 100 IU vitamin D_3 alımının 25(OH)D konsantrasyonunu 1-2 nmol/L arttırdığı belirtilmektedir.[38]

2.6. Vitamin D İntoksikasyonu

Vitamin D yağda eriyen bir vitamindir ve aşırı desteğinde toksisiteye neden olabilir. Avrupa ve Amerika'da 1930-1950'lerde yiyecek ve içeceklerin yaygın olarak vitamin D ile zenginleştirilmesi toksisite vakalarının bildirilmesine neden olmuştur. Vitamin D toksisite bulguları başağrısı, metalik tat, nefrokalsinozis veya vasküler kalsinozis, pankreatit, bulantı, kusmadır.[2] Vitamin D intoksikasyonu genel olarak 25(OH)D konsantrasyonu 150 ng/ml (375 nmol/L) değerlerine kadar görülmez.[5] Vitamin D toksisitesi 200 ng/ml (500 nmol/L)'nin üzerindeki 25(OH)D seviyelerinde oluştuğu bildirilmektedir.[6] Vitamin D'nin

tavsiye edilen yeterli miktarının aşılmadan dikkatle alınması önerilmektedir. Ulusal Bilimler Akademisine göre her gün 2.000 İU seviyelere kadar destekte toksisite riski azdır.[2]

2.7. PTH

Dört adet paratiroid bezi tiroid bezinin arkasına yerleşmiştir. Bu bezler, kalsiyum fizyolojisinin başlıca düzenleyicisi olan PTH'u üretirler. PTH 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir peptiddir. PTH kemik üzerine direkt etki ederek kalsiyum rezorbsiyonuna yol açar ve böbrekte kalsiyum geri emilimini ve gastrointestinal kalsiyum emilimini stimule eden bir hormon olan $1,25(OH)_2D$ sentezini uyarır. Serum PTH düzeyleri negatif feedback döngüsü tarafından sıkı bir şekilde regüle edilir. Kalsiyum, kalsiyum algılayan bir reseptör aracılığıyla etki göstererek ve vitamin D de nükleer reseptörü aracılığıyla etki göstererek, PTH sentezini ve salınımını inhibe eder.[40]

PTH'nın öncelikli fonksiyonu ekstrasellüler sıvının kalsiyum konsantrasyonunu normal aralıkta tutmaktır. Hormon kemik ve böbrek üzerine direkt ve $1,25(OH)_2D$ sentezi üzerinden etkileriyle barsakta indirekt etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu arttırır. PTH üretimi serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Bu feedback sistemi ekstraselüler sıvı kalsiyumunun ayarlanmasında kritik homeostatik mekanizmadır. Kalsiyumdan fakir diyetlerin de neden olabileceği hipokalsemiye doğru eğilim olduğunda artan PTH sekresyonu ile bu durum tersine çevrilir:

i. Kemik mineralinin çözünme hızını arttırarak kemikten kana kalsiyum akışı hızlanır.

ii. Kalsiyumun renal klirensini azaltır, glomerülden süzülen kalsiyumun daha fazlası ekstrasellüler sıvıya döner.

iii. Barsaktan kalsiyum emilimini arttırır.

Kan kalsiyumunun hızlı kontrolü muhtemelen hormonun kemik ve daha az olarak renal kalsiyum klirensi üzerindeki etkilerine bağlıdır. Diğer taraftan kararlı durumda kalsiyum dengesinin sağlanması, muhtemelen $1,25(OH)_2D$'nin kalsiyum emilimi üzerindeki etkilerinin sonucunda oluşur.[40]

Hormonun renal etkileri pek çok yerde görülür; proksimal tübülde fosfat transportunun inhibisyonu, distal tübülde kalsiyumun artmış reabsorbsiyonu ve renal 1α-hidroksilaz enziminin stimülasyonu şeklindedir.[40]

PTH'un kemik üzerinde bazıları direkt, bazıları dolaylı pek çok etkisi vardır. Kemikten kana kalsiyum salınım hızını akut olarak arttırır; kemikten kalsiyum salınımındaki PTH aracılı değişiklikler dakikalar içinde görülebilir. PTH'un kronik etkileri ise osteoblast ve osteoklastların her ikisinin olmak üzere, kemik hücrelerinin sayısını ve kemik remodellingini arttırmaktır. Bu etkiler hormon verildikten sonra saatler içinde belirginleşir ve PTH kesildikten sonra saatlerce sebat eder. PTH'un artmış düzeylerine günlerce devamlı olarak maruziyet osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunda artışa yol açar. Ancak hayvanlarda veya osteoporotik hastalarda PTH'un aralıklı olarak günlerce uygulanması kemik yıkımından çok kemik formasyonunda net bir uyarılmaya yol açar.[40]

Paratiroid hücreleri pek çok yolla PTH üretimine artmış ihtiyaca uyum sağlarlar. En hızlı olan, hipokalsemiye cevap olarak dakikalar içinde daha önceden oluşmuş hormonun sekresyonudur. İkinci olarak, saatler içinde, devam eden hipokalseminin yol açtığı gen aktivitesinde değişiklik ve artmış PTH mRNA'sı şeklindedir. En son olarak da, inatçı durumların, günler içinde, hücresel replikasyona neden olarak bezin kitlesini arttırmasıdır.[40]

2.8. Yaşlılıkta Kas İskelet Sistemindeki Değişiklikler

Yaşlanma tüm organ sistemlerinde homeostazın bozulması ve organsal rezervlerin giderek azalmasıyla ortaya çıkan, her canlıda yaşam sürecinin bir bölümü olan kaçınılmaz bir olaydır. Organsal rezervlerin progresif olarak azalması sonucu organizmada her türlü stres cevabının bozulması ve patolojik olaylara eğilimin artması yaşlanmanın genel tablosu içindedir. Yaşlanmanın kronolojik başlangıcı 65 yaş olmasına karşın bu süreç kişiler ve organ sistemleri arasında farklılık gösterir.[41]

Yaşlı nüfus birçok demografik araştırmacı tarafından 65 yaş ve üzeri olarak kabul edilmesine rağmen bu süre içinde de bazı farklı yaş grupları bulunmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar tarafından yaşlı popülasyon 65-75 yaş arası genç yaşlı, 75-85 yaş arası yaşlı, 85'in üstü ileri yaşlı olarak bölünmüştür.[42]

Yirminci yüzyıl ile birlikte gelişen en önemli kavram "toplumların yaşlanması"dır. Tıp, bilim ve teknoloji üçgenindeki gelişmeler ve doğum oranlarındaki azalma bu süreçte temel taşı oluşturmuştur. Doğurganlığın yenilenme düzeyinin altına düşmesinin bir yansıması olarak öncelikle çocuk nüfusta, ardından da genç ve orta yaşlı nüfusta beklenen

azalmayı takiben yaşlı nüfusun hem oransal hem de sayısal artışı kaçınılmazdır. Gerekli sosyal destek sistemleri oluşturulmadan ortaya çıkan yaşlı nüfustaki patlama halen yılda % 2,5 oranında bir artışla devam etmektedir ve bu toplam popülasyondaki artış oranından çok daha fazladır.[43] Kuzey Amerika da 1900'lü yıllarda 65 yaş üstü kişilerin genel nüfusa oranı 1/30 iken 2020'de 1/5 olması beklenmektedir. Ülkemiz için yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 1935'te % 3,9 iken bugün bu oranın % 4,5 olduğu ve 2030 yılında % 6 olması beklendiği bildirilmektedir.[44]

Kas kitlesi ve fonksiyonunda azalma, iskelet sisteminin dayanıklılığı ve kitlesinde kayıp yaşlanmanın bilinen sonuçlarıdır. Bu değişiklikler bağımsız yaşamak için gerekli olan fonksiyonel performansı etkiler ve kırık riskini arttırır. İskelet kasının kitlesi ve gücü ilerleyen yaşla birlikte azalır. 70'li yaşlara kadar kas kitlesi % 25-30 oranında azalır. Bu azalma iskelet kasının tek lif sayısında azalmaya bağlı olduğu kadar geriye kalan liflerin total kesitsel alnındaki azalmaya da bağlıdır. Kas lifi sayısındaki azalmaya bağlı olarak motor ünite sayısı azalıp, alanı büyür. Mevcut kaslar atrofiktir ve daha çok tip 1 lif içermektedir. Tip 1 lif oranındaki artışın sebebi tip 2 liflerin selektif denervasyonudur. İnnerve olmayan tip 2 lifler ise atrofiye uğramakta ve yok olmaktadır. Kas kitlesindeki azalmanın diğer önemli bir nedeni yaşlılık nedeniyle azalan fiziksel aktivitedir. Kas güçsüzlüğünün, yaşlı bireylerde düşme ve beklenmeyen hospitalizasyona neden olması yaygın görülen özelliklerinden biridir. İnaktivite veya yatak istirahati nedeniyle yüklenme olmaması, kas gücü ve kitlesinde hızlı ve önemli bir kayıba neden olur.[45]

Yaşlanmanın değişmez bir fenomeni olan kas kitlesi ve gücünde azalma sarkopeni olarak adlandırılır. Sarkopeninin iskelet kas kitlesinin genç sağlıklı adultların ortalama değerinin 2 standart deviasyon altında olması şeklinde kabul edilen bir tanımı olmasına rağmen prevalans belirleyicileri, ölçülen kas kitlesinin seçimine ve referans popülasyona bağlı olarak yaygın bir değişkenlik gösterme eğilimindedir. Sarkopeninin zararlı sonuçları; mobilite kaybına sebep olarak kas gücü azalmasına, nöromusküler zayıflığa, denge bozukluklarına neden olmasıdır. Sarkopeniye bağlı gelişen bu disabiliteler, yaşlılarda kırıklarda ve düşme oranında artışa sebep olan önemli faktörlerdir. Sarkopeni ile immobilizasyon, malnutrisyon ve vücudun protein rezervlerinin azalması arasında kısır

döngüler vardır. Sarkopeninin kadınlarda vitamin D ve östrojen düzeyleri ile, erkeklerde ise fiziksel performans ve testosteron düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.[45]

2.9. Denge ve Fiziksel Performans

Mobilitenin en önemli komponenti, denge (balans) dir. Denge, periferal sinir sistemi, propriosepsiyon, vestibular ve serebellar fonksiyon ve vizüel sistem ile ilişkilidir. Buna ilave olarak, kalça ve diz ekstansörlerinde yeterli kas gücü ve ayak kaslarının normal kas gücünü gerektirir.[46]

Denge, destek tabanı üzerinde ağırlık merkezini koruma, bir pozisyonu devam ettirebilme, istemli hareketler sırasında stabilizasyonu sağlama ve dışardan gelen etkilere reaksiyon verme yeteneğidir. Statik ve dinamik denge olmak üzere iki tür dengeden söz edilebilir. Statik denge (postür) kişiye özgü statik pozisyonun devam ettirilmesidir. Dinamik denge (postüral performans) ise istirahat veya hareket halindeyken, farklı ortamlar ve durumlarda düşmeksizin yeterli ve etkili hareket edebilmek için vücudun pozisyon ve postürünün aktif kontrolüdür.[47]

2.9.1. Dengenin Değerlendirilmesi

Denge statik ve dinamik testlerle değerlendirilebilir.

2.9.1.1. Statik Testler

Romberg testi, Tandem Romberg testi ve tek ayak üzerinde durma testi statik testler arasında sayılabilir. Romberg testinde hasta 20-30 saniye ayakları bitişik, gözleri açık ve daha sonra gözleri kapalı olarak ayakta durur. Bu sırada aşırı sallanma, denge kaybı ve test esnasında adımlama olursa test pozitif kabul edilir. Tandem Romberg testinde hasta ayakları topuk-parmak ucu pozisyonunda olacak şekilde, elleri göğsü önünde bağlı, gözleri kapalı olarak 60 saniye ayakta durur. 4 kez ölçüm yapılır, dengede durabildiği toplam süre kaydedilir. Maksimum skor 240 saniyedir. Tek ayak üzerinde durma testinde ise hastanın tek ayağı üzerinde durma süresine bakılır. Her iki bacak için 5'er kez 30'ar saniyelik ölçüm yapılır ve toplam süre kaydedilir. Maksimum skor 150 saniyedir. Her iki bacak için test

tekrarlanmalı ve iki taraf arasında fark varsa belirlenmelidir. Test gözler kapalı olarak da uygulanmalıdır.[47]

2.9.1.2. Dinamik Testler

Tandem yürüyüşü, zamanlı kalk ve yürü testi, fonksiyonel uzanım testi, dört kare adımlama testi, Berg denge testi, Tinetti denge ve yürüme değerlendirmesi ve kısa fiziksel performans testi dinamik testler arasında sayılabilir. Tandem yürüyüşünde hastanın düz bir çizgi üzerinde topuk-parmak ucu yürümesi istenir. Hastanın zamandan bağımsız olarak çizgiden ne kadar saptığına bakılır. Zamanlı kalk ve yürü testinde hasta bir sandalyede oturur, 3 metre mesafe işaretlenir. Hastadan sandalyeden kalkıp 3 metre yürümesi ve geri dönerek tekrar sandalyeye oturması istenir. Testin tamamlanma süresi ölçülür, 14 saniye ve üzerindeki sürelerde düşme riski yüksek olarak kabul edilir. Fonksiyonel uzanım testi özellikle yaşlılardaki düşme riskinin belirlenmesinde kullanılan bir testtir. Testin dezavantajı sadece tek yöndeki (öne doğru) sallanmayı ölçmesidir. Bir mezura omuz yüksekliğinde duvara bantla yapıştırılır. Hasta, test edilecek omzunu duvar tarafına getirir; daha sonra duvara dokunmadan, başka destek kullanmadan, ayaklarını hareket ettirmeden ve dengesini kaybetmeden duvar üzerinde uzanabileceği en uzak noktaya uzanır. İnsanların çoğu 25 cm'den daha fazla uzanabilir. 15 cm ve altındaki uzanımlar kısıtlı fonksiyonel dengeyi gösterir. Dört kare adımlama testi de fonksiyonel uzanım testi gibi daha çok yaşlı insanlarda tercih edilen bir testtir. Hastanın önündeki alan yere dikey ve yatay çizgilerle dört kareye ayrılır. Hastadan karşıya bakarak birinci karede durması istenir. Hasta sırayla birinci kareden başlayarak 2, 3 ve 4. karelere geçer. Hastadan 1. kareye (başlangıç noktası) tekrar geldikten sonra geriye dönerek sırasıyla 4, 3, 2 ve 1. karelere geçecek şekilde yer değiştirmesi istenir ve testi tamamlama süresi ölçülür. 15 saniyenin üzerindeki değerler yüksek düşme riski olarak değerlendirilir. Berg denge testi yaşlılar başta olmak üzere düşme riskinin tahmininde kullanılabilir. Hastadan 14 görevi yerine getirmesi istenir. Her görev 0 ile 4 arasında puanlandırılır. Maksimum skor 56'dır. Tinetti denge skalası özellikle yaşlılarda düşme riskinin belirlenmesinde tercih edilir. Denge için 9 madde ve yürüyüş için 7 maddeden oluşan toplam 16 maddelik bir skaladır. Maksimum 16 puanlık denge skoru ve maksimum 12 puanlık yürüme skoru hesaplanır. Total skor 28'dir. Total skoru 18 ve

altında olan kişiler "yüksek düşme riski", 19-23 arası "orta düzey düşme riski", 24 ve üzeri ise "düşük düşme riski" olarak kabul edilir.[47]

Dengenin ve yürümenin bir arada değerlendirildiği bir diğer test de kısa fiziksel performans testi (short physical performance battery=SPPB) dir.[47] Kısa fiziksel performans testi yaşlıların epidemiyolojik çalışmaları için belirlenen topluluklarda kullanılan, alt ekstremite performansına dayanan, fiziksel performansı özetlemek için kullanılan bir testtir. SPPB yürüme hızı, sandalyeden kalkma kabiliyeti ve progresif olarak daha zor pozisyonlarda dengenin sürdürülmesi kabiliyetini değerlendirir.[34] Dengede kalma testleri tandem, semi-tandem ve ayaklar yan yana durma testlerini içerir. Her bir test testi yapacak kişi tarafından anlatılarak gösterilir, hastanın ayaklarına pozisyon verene kadar bir kolu ile destek verir, hasta hazır olduğunu söylediğinde destek bırakılır ve zaman başlatılır. Hasta ayaklarını hareket ettirdiğinde, destek almaya çalıştığında veya 10 saniyeyi tamamladığında zaman durdurulur. Teste bir ayağın topuğunun diğer ayağın başparmağının yanına koyulduğu semi tandem duruşu ile başlanır. Semi tandem pozisyonunda 10 sn kalınamaz ise ayaklar yan yana durma değerlendirilir. Semi tandem pozisyonunda 10 sn kalınır ise bir ayağın topuğunun diğer ayağın parmaklarının önüne konulduğu tandem testine geçilir. Yürüme hızı testi için 2,44 metrelik (8 foot) bir mesafe, öncesi ve sonrasına da 61 cm (2 foot) içerecek şekilde hazırlanır. Hastaya bu mesafeyi normal yürüme hızında yürümesi söylenir. Yürümeye yardımcı cihazı varsa kullanabilir. İki ölçüm yapılır ve iki ölçümden daha iyi olanı kullanılır. Sandalyeden kalkma testinde düz arkalıklı bir sandalye duvara yakın yerleştirilir. Hastanın ellerini göğsünde bağlayıp bir kez kalkıp oturması istenir. Bunu yapabiliyorsa 5 kez yapabildiği kadar hızlı, eller göğüste bağlı sandalyeden kalkıp oturması istenir ve zaman kaydedilir, ayağa kalkmaya başladığında süre başlatılır ve 5 kez kalkmayı tamamladığı ayakta dik durma pozisyonunda süre durdurulur. Her üç fiziksel performans ölçümü (yürüme hızı, denge, sandalyeden kalkma) aktivitenin gerçekleştirilme süresine göre 0-4 arasında skorlanır, üç testin skorları toplanarak 0 (kötü) ile12 (çok iyi) arasında total skor bulunur.[34,48]

Fiziksel işlevlerde performans iskelet kasının kitlesine, yapısına ve iyi işlemesine bağlıdır. İskelet kasında yaşa bağımlı değişiklik en fazla yağsız kas kitlesi (YKK) azalması şeklindedir. YKK azalması 65 yaşından sonra hızlanır ve her dekat için % 6 oranındadır.

Kişi 80 yaşlarında total tepe kas kitlesinin % 30-40'ını kaybeder. Yaşa bağımlı mitokondriyal disfonksiyon ve özellikle tip 2 kas liflerinde azalma ile ortaya çıkan sarkopeni, kasların dinamik, statik ve izokinetik gücünde azalmaya yol açar.[41]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde yaşayan, 65 yaş ve üzeri, ambulatuvar kadın ve erkekler dahil edildi.

Bireylerin demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, mesleği, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar, güneşe maruziyet süresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyetle kalsiyum alımı, kafeinli gıda tüketimi, düşme sıklığı, sigara kullanımı, kadınlar için menarş-menapoz yaşı, doğum sayısı ve giyinme tarzının sorgulandığı bir form dolduruldu (Ek 1). Diyetle kalsiyum alımı için 1 su bardağı süt, 1 kase yoğurt, 100 gr peynir gibi süt ve süt ürünlerinin her biri bir porsiyon kabul edilerek sorgulanırken, eğitim durumu için tam gün eğitim aldığı yıl sayısı sorgulandı. Eşlik eden hastalıklar "Komorbidite Anketi" kullanılarak skorlandı (Ek 2). Komorbidite Anketi kişilere en yaygın 12 medikal problemin sorgulandığı ve ek olarak açık uçlu 3 ilave problemin eklenebilme seçeneğinin olduğu bir ankettir. Bu ankette romatoid artrit ve osteoartrit, hastaların bu hastalıkları tam olarak ayırt edemeyebileceği düşüncesi nedeniyle birlikte değerlendirilir. İlk sütunda kişilere medikal problemleri olup olmadığı, 2. sütunda eğer medikal problemleri varsa tedavi alıp almadıkları, 3. sütunda bu medikal problemlerin aktivitelerini kısıtlayıp kısıtlamadığı evet ya da hayır seçenekleri şeklinde sorgulanır. Her medikal problem için kişi maksimum 3 puan alabilir: medikal problemi varsa 1 puan, medikal problemi için tedavi alıyorsa 1 puan, bu medikal problem aktivitelerini kısıtlıyorsa 1 puan verilir. Bu puanların toplanması ile total skor hesaplanır. 12 medikal problem ve 3 opsiyonel problemin varlığında maksimum total skor 45 puandır.[49]

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan bireylerden serum 25(OH)D düzeylerinin tespiti için kan örnekleri toplandı. Serum 25(OH)D seviyeleri Shimadzu LC 20AD/T serisi (Kyoto, Japan) HPLC cihazında kromatografik yöntemle ölçüldü. EDTA'lı tüplere alınan kanlar ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde laboratuvara ulaştırılıp 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra plazmaları ayrıldı. Analiz yapılacağı güne kadar -20º de saklandı. Analiz günü oda ısısında erimeye bırakıldı. Teste başlamadan önce kalibratör Level 1 ve Level 2 sonuçları değerlendirildi. Değerler belirtilen güvenilirlik aralığında ise örnekler çalışıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçüldü. Buna göre serum 25(OH)D seviyesi

<10 ng/ml eksiklik, 10-29 ng/ml arası yetersizlik, ≥30 ng/ml yeterli olarak tanımlandı.[50] Serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml altında olan bireylerde kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), serum albumin, kalsiyum (Ca), inorganik fosfor, SGOT, SGPT, alkalen fosfataz (ALP), PTH ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı (U_{Ca}/U_{Cr}), tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı değerlerine bakıldı. Dengeyi ve kas güçsüzlüğünü etkileyebileceğinden vitamin B12 ve tiroid stimülan hormon düzeylerine de bakıldı.

PTH düzeyine Roche/Hitachi Modular Analytics sistemde elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemi ile bakıldı. Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} örnekleri için günün ikinci idrarı toplandı ve bekletilmeden laboratuvara ulaştırıldı. Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranına Roche/Hitachi Modular Analytics sistemiyle (U_{Ca}'a kolorimetrik testle, U_{Cr}'e kinetik kolorimetrik test yöntemiyle) bakıldı. Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranı 0,03-0,28 arası normal kabul edilmekle birlikte, 0,25 veya 0,21'in üzerini hiperkalsiüri olarak tanımlayan çalışmalar bulunmaktadır.[51] Yaşlılarda yapılacak olan bu çalışma için 0,21'in üzeri hiperkalsiüri olarak tanımlanmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'undan onay ve Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde yapılacak olan bu çalışma için Başbakanlık Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'nden izin alındı.

3.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması

Kasım 2009 tarihinde Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde yaşayan 65 yaş ve üzeri ambulatuvar 116 bireyden gönüllü olarak katılmayı kabul ettiklerini gösteren bilgilendirilmiş olur formu (Ek 3) alındıktan sonra serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'nin altında olanlar ve çalışmaya alınmama kriterlerinden herhangi birini taşımayanlar çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Serum 25(OH)D seviyesi 30 ng/ml ve üzerinde olanlar
- Hiperkalsemi, hiperkalsiüri
- Kronik böbrek yetmezliği, böbrek taşı olanlar

- Vitamin D metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar (steroidler, heparin, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antitüberküloz ilaçlar)

- Primer hiperparatiroidi, tirotoksikoz, hipotiroidi

- Kronik karaciğer hastalığı (AST veya ALT 2 kat yüksek ise) olanlar

- Postüral stabilitesi başka nedenlerle bozulmuş olanlar (serebellar hastalık, vestibüler hastalık, vitamin B12 eksikliği)

- Postüral stabiliteyi etkileyecek ilaç kullananlar

- Gastrointestinal sistem hastalığı (malabsorbsiyonla giden) olanlar

- Malignite ve son bir yıl içerisinde açıklanamayan kilo kaybı (vücut ağırlığı>% 15) olanlar

- Paget hastalığı, sarkoidoz

- Diüretik kullananlar

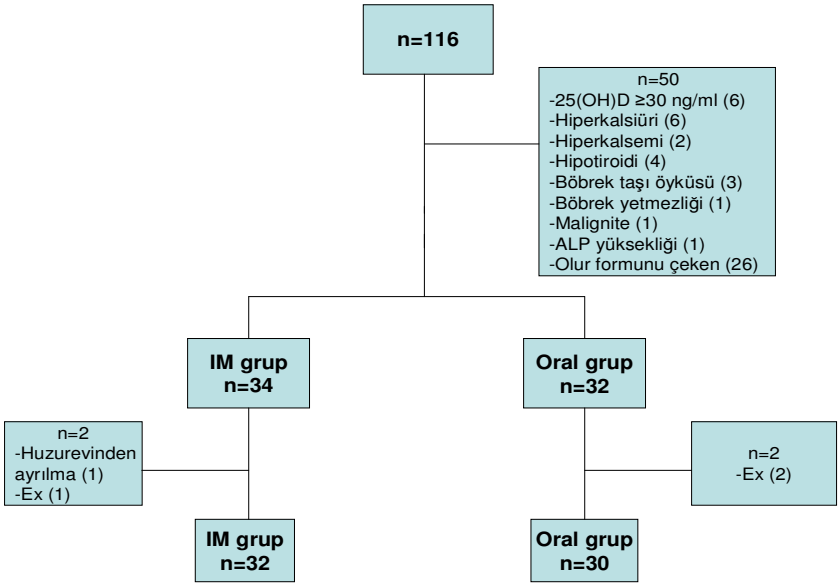
- Alkol bağımlılığı olanlar

- Kalça veya diz protezi olanlar

3.2. Tedavi Protokolü

Hastalar kolekalsiferolün uygulama şekline göre ikişerli olarak intramusküler (İM) ve oral (Oral) olmak üzere iki gruba randomize edildi. Her iki gruba uygulanan 600,000 IU kolekalsiferol (Devit 3 ampul® 300,000 IU'den 2 adet) IM grupta aynı enjektöre çekilerek gluteal bölgeden İM enjeksiyon şeklinde uygulandı, Oral grupta ise ekmek üzerine damlatılarak oral yoldan almaları sağlandı.

Çalışma öncesi değerlendirilen 116 hastanın çalışma dışı bırakılma nedenleri ve tedavi gruplarına randomizasyonu Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8. Çalışmaya alınan hastaların gruplara randomizasyonu ve çalışmanın akış şeması

3.3. Takip değerlendirmeleri

Başlangıç değerlendirmelerinden sonra, çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol değerlendirilmeleri 6. ve 12. haftalarda yapıldı. Çalışma Kasım 2009-Mart 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Serum 25(OH)D seviyelerinin kas gücü ve fiziksel performans üzerine etkilerini değerlendirmek için hastaların başlangıçta ve 12. haftada kuadriseps kas gücü ölçümleri ve fiziksel performans değerlendirmeleri yapıldı. 6. haftada yalnızca kan tetkiklerine bakıldı. Kuadriseps kas gücü ölçümü microFET3 (Hoggan Health Industries) manuel kas gücü ölçüm cihazı (Şekil 9) ile fiziksel performans ölçümleri ise kısa fiziksel performans testi (SPPB) ile değerlendirildi.



Şekil 9. MicroFET3



Şekil 10. MicroFET3 ile kuadriseps kas gücü ölçümü

MicroFET3: Kas gücü ve hareket açıklığını doğru bir şekilde değerlendirebilen, taşınabilir bir sistemdir. Objektif ve ölçülebilir veri sağlar. Manuel kas testinin amacı yaralanma veya hastalıklara bağlı kas zayıflığının belirlenmesidir. MicroFET3 yenme (kırılma) testi olarak adlandırılan manuel kas testinin bir şekli olarak kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Yenme testi hastada özellikle kasın izole ve kontrakte olduğu pozisyonda yapılır. Klinisyen kasla ilişkili ekstremiteye zıt yönde güç uygulayacak bir pozisyonda cihazı yerleştirirken bir eliyle izole pozisyonda hastayı stabilize eder. Test klinisyenin yavaş yavaş güç uygulaması ve hastanın buna direnç göstermesiyle başlar. Klinisyen için testin amacı hastanın direncinin kırılması veya aşılmasıdır. Manuel kas testinin çoğunda hedef kas izole ve klinisyen kaldıraç kuvveti pozisyonunda ise kas yenilebilmelidir.(Şekil 10)

MicroFET3 manuel kas gücü ölçüm cihazı ile hastaların kuadriseps kas güçleri libre (1 lb=0,45 kg) cinsinden ölçüldü.

SPPB: Kısa fiziksel performans testi ile yürüme hızı, denge ve sandalyeden kalkma kabiliyetleri değerlendirildi. Her alt bölüm 0-4 arası skorlandı, bu skorlar toplanarak total skor 0 (kötü) ile 12 (çok iyi) aralığında belirlendi (bkz genel bilgiler sayfa 32 ve Ek 4).

Hastaların 6. ve 12. haftadaki kontrollerinde kan tetkiki olarak serum albumin, Ca, inorganik fosfor, ALP, PTH, 25(OH)D ve spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} değerlerine bakıldı. Ayrıca

12. haftada kuadriseps kas gücü ölçümü ve fiziksel performans değerlendirmeleri (SPPB ile) tekrarlandı.

3.4. İstatistik

Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilerek, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, tek yönlü varyans analizi, repeated measure analizi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U, Kruskall Wallis ve Friedman testleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmış ($p=0,05/n$; n=karşılaştırma sayısı) ve $p<0.017$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. İkili karşılaştırmalarda p değerinin $<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (alt değer-üst değer), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma için Kasım 2009 tarihinde Adana Huzurevi Yaşlı Bakım ve Rehabilitasyon Merkezinde yaşayan ambulatuvar kadın (n=56) ve erkek (n=60) 116 kişi değerlendirildi. 25(OH)D seviyelerine göre bireylerin % 37,1'inde (n=43) eksiklik, % 57,8'inde yetersizlik (n=67) bulundu. Yalnızca % 5,2 (n=6) kişide 25(OH)D seviyesi yeterliydi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların % 32,1'inde, erkeklerin ise % 41,7'sinde eksiklik tespit edilmiştir, ancak 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,19). Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın % 42,4'ünde (n=28) eksiklik, % 57,6'sında (n=38) yetersizlik mevcuttu. Hastalar İM (n=34) ve Oral (n=32) gruplara randomize edildi. İM gruptaki hastaların % 67,4'ü (n=22) bayan, % 35,3'ü (n=12) erkekti. Oral gruptaki hastaların ise % 34,4'ü (n=11) bayan, % 65,6'sı (21) erkekti. İM ve Oral gruplarda cinsiyetler arasında anlamlı fark vardı (p=0,014). İM ve Oral gruptaki hastaların eğitim düzeyleri arasındaki fark da anlamlı idi. Oral gruptaki hastaların eğitim düzeyi, İM gruptaki hastaların eğitim düzeyinden yüksekti (p=0,040). İM ve Oral gruplar arasında VKİ, komorbidite skoru, kullanılan ilaç sayısı, güneşe maruziyet süresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyetle kalsiyum alımı, düşme sıklığı, sigara kullanımı, giyim tarzı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Başlangıçtaki 25(OH)D seviyeleri ile PTH ve ALP değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla r= -0,344 ve -0,398). 25(OH)D seviyeleri ile kuadriseps kas gücü, SPPB alt skorları ve total skoru arasında korelasyon bulunamadı.

İM ve Oral gruplara randomize edilen hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), komorbidite skoru, kullandığı ilaçlar, eğitim düzeyi, güneşe maruziyet süresi, fiziksel aktivite düzeyi, diyetle kalsiyum alımı, düşme sıklığı, sigara kullanımı, giyim tarzı Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

Değişken	İM grup (n=34) Ortalama±SS (AD-ÜD)	Oral grup (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	p değeri
Yaş	75,5±6,1 (65-87)	75,3±7,5 (65-89)	0,912
Cins (K/E)*	22/12	11/21	**0,014**
VKİ (kg/m^2)	29,6±5,2 (20,0-44,3)	27,6±4,43 (20,2-41,4)	0,103
Komorbidite skoru	5,3±2,5 (0-9)	5,3±3,3 (0-12)	0,928
Kullanılan ilaç sayısı	3,5±1,7 (0-7)	3,3±2,6 (0-10)	0,344
Eğitim düzeyi (yıl)	3,76±3,6 (0-13)	6,16±5,4 (0-15)	**0,040**
Güneşe maruziyet süresi (saat/hafta)	2,65±1,9 (0-7)	2,91±2,2 (0-7)	0,619
Fiziksel aktivite düzeyi (saat/hafta)	1,59±2,1 (0-7)	2,25±2,3 (0-7)	0,233
Kalsiyum alımı (porsiyon/gün)	1,12±0,5 (0-3)	0,88±0,5 (0-3)	0,076
Düşme sıklığı*			
Hiç	25 (73,5)	24 (75)	
Ayda bir	5 (14,7)	3 (9,4)	0,751
Yılda bir	4 (11,8)	5 (15,6)	
Sigara kullanımı*			
Hiç kullanmamış	19 (55,9)	15 (46,9)	
Bırakmış	4 (11,8)	11 (34,4)	0,076
Halen kullanıyor	11 (32,4)	6 (18,8)	
Giyim tarzı*			
Geleneksel	5 (75)	6 (45,5)	0,100
Batı tipi	15 (25)	5 (54,5)	

VKİ: Vücut kitle indeksi
* değerler n (%) olarak verilmiştir

Hastaların başlangıç laboratuvar değerleri, kuadriseps kas gücü ölçümleri ve SPPB skorları Tablo 6'da verilmiştir. Gruplar arasında hastaların başlangıç 25(OH)D seviyeleri, kalsiyum, inorganik fosfor, ALP, PTH, spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} değerleri, kuadriseps kas gücü ve SPPB alt ve total skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubunun 25(OH)D düzeylerinde kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,69). MicroFET3 ile değerlendirilen kuadriseps kas gücü (p=0,0001) ve SPPB kalkma alt skoru (p=0,045) erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 6. Başlangıç laboratuvar değerleri, kuadriseps kas gücü ölçümleri ve SPPB skorları

Değişken (normal değerler)	**İM grup** (n=34) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
25(OH)D (10-60 ng/ml)	11,76±7,6 (4-28)	14,87±6,9 (4-29)	0,089
Kalsiyum (8,4-9,7 mg/dl)	9,26±0,2 (8,7-9,7)	9,19±0,3 (8,6-9,7)	0,324
İnorganik fosfor (2,7-4,5 mg/dl)	3,54±0,7 (2,1-5,7)	3,42±0,5 (1,7-4,6)	0,509
ALP (5-240 U/L)	200,67±63,5 (81-333)	177,16±44,1 (106-311)	0,087
PTH (15-65 pg/ml)	56,72±31,1 (14,81-143,80)	52,03±22,5 (20,60-106,70)	0,490
Spot idrar U_{Ca}/U_{Cr} (0,03-0,28)	0,06±0,05 (0,004-0,20)	0,07±0,06 (0,007-0,21)	0,281
Kuadriseps kas gücü (lb)	40,26±10,4 (15,35-65,50)	43,38±9,8 (23,80-60,35)	0,143
SPPB kalkma	2,36±1,3 (0-4)	2,50±1,3 (0-4)	0,641
SPPB denge	2,76±1,4 (0-4)	2,66±1,2 (1-4)	0,646
SPPB yürüme	2,39±1,0 (1-4)	2,59±1,1 (1-4)	0,480
SPPB total	7,52±3,1 (1-12)	7,75±2,7 (2-12)	0,900

ALP: Alkalen fosfataz, **PTH**:Paratiroid hormon, **25(OH)D**: 25-hidroksi vitamin D, **SPPB**: Kısa Fiziksel Performans Testi, **lb**: libre.

Başlangıçta iki grup arasında 25(OH)D seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken (p=0,089), 6. ve 12. haftadaki 25(OH)D seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,05). İM grupta 0-6., 0-12. ve 6-12. haftalardaki 25(OH)D seviyelerinde grup içinde istatistiksel olarak anlamlı fark

gözlendi (p=0,0001). Oral grupta ise 0-6. ve 0-12. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,001). Fakat 6-12. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,063). Başlangıç, 6. ve 12. haftadaki 25(OH)D değerlerinin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

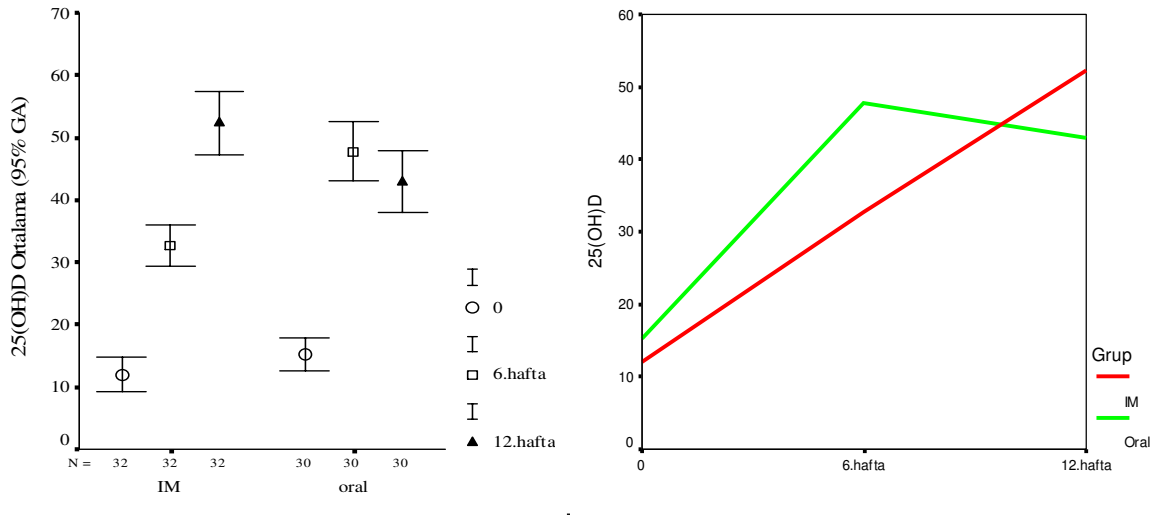
Tablo 7. Gruplar arası ve grup içi 25(OH)D değerlerinin karşılaştırılması

25(OH)D	**İM grup** (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** (n=30) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
Başlangıç	11,76±7,6 (4-28)	14,87±6,9 (4-29)	0,089
6. hafta	32,72±9,0 (15-60)	47,57±12,7 (24-69)	**0,0001**
12. hafta	52,34±14,2 (30-90)	42,94±13,4 (20-74)	**0,010**
p değeri	**0,0001**	**0,0001**	
p_{0-6}	**0,0001**	**0,0001**	
p_{6-12}	**0,0001**	0,063	
p_{0-12}	**0,0001**	**0,0001**	

25(OH)D: 25-hidroksi vitamin D
İkili karşılaştırmalarda p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir.

Mevsimsel varyasyona bağlı serum 25(OH)D seviyelerinde görülebilecek değişimi değerlendirmek için başlangıçta tedavi verilmeyen 11 hastada 12. haftada 25(OH)D seviyelerine tekrar bakıldı. Bu hastalarda başlangıç 25(OH)D seviyelerinde (12,18±4,6) 12. haftadakine göre (10,64±2,9) anlamlı fark görülmedi (p=0,222).

25(OH)D seviyesinde İM grupta 6. ve 12. haftalarda daha doğrusal bir artış görülürken, Oral grupta 12. haftada 6. haftaya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan (p=0,063) bir düşüş görülmüştür. Ayrıca IM grubundaki tüm hastaların 12. haftadaki 25(OH)D seviyelerinin optimal değer olan 30 ng/ml ve üzeri değerlere ulaştığı görülmüştür. İM ve Oral gruplar arasındaki 25(OH)D seviyelerindeki değişimler Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. IM ve Oral grupta 25(OH)D seviyelerindeki değişimlerin *error bar* ve *lineer* grafikleri

25(OH)D düzeylerinde 6. ve 12. haftalarda başlangıca göre gözlenen artışlar (ΔVitD) İM ve Oral gruplar arasında karşılaştırıldığında 6. haftada ($\Delta VitD_{0-6}$) Oral grupta anlamlı olarak daha fazla artış tespit edilirken (p=0,0001), 12. haftada ($\Delta VitD_{0-12}$) IM grupta artış daha anlamlı (p=0,003) idi (Tablo 8 ve Şekil 11).

Tablo 8. Gruplar arasında başlangıca göre 6. ve 12. haftalarda 25(OH)D seviyelerindeki artışın karşılaştırılması

ΔVitD	**İM grup** (n=32) Ortalama±SS	**Oral grup** (n=30) Ortalama±SS	**p değeri**
$\Delta VitD_{0-6}$	20,7±9,0	32,7±14,3	**0,0001**
$\Delta VitD_{0-12}$	40,3±16,7	27,7±14,9	**0,003**

$\Delta VitD_{0-6}$: Başlangıca göre 6. haftadaki 25(OH)D seviyesindeki artış
$\Delta VitD_{0-12}$: Başlangıca göre 12. haftadaki 25(OH)D seviyesindeki artış

Gruplar arasında başlangıç, 6. ve 12. haftadaki kalsiyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken (p≥0,05), grup içi değerlendirmede her iki grupta anlamlı fark mevcuttu. Farkın hangi haftalar arasında olduğunu belirlemek için yapılan ikili değerlendirmelerde sadece İM grupta kalsiyum seviyelerinde 0-6. haftada anlamlı azalma (p=0,026) ve 6-12. haftalarda anlamlı artış (p=0,003) vardı. Ancak 12. haftada kalsiyum seviyelerindeki artış başlangıca göre anlamlı değildi (Tablo 10). İM grupta yalnızca bir

hastada 12. haftada 9,9 mg/dl (referans aralığı 8,4-9,7 mg/dl) şeklinde hafif hiperkalsemi görüldü.

Tablo 9. Gruplar arası ve grup içi kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

Kalsiyum	**İM grup** (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** (n=30) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
Başlangıç	9,26±0,2 (8,7-9,7)	9,19±0,3 (8,6-9,7)	0,324
6. hafta	9,09±0,4 (8,0-9,8)	9,08±0,3 (8,4-9,7)	0,943
12. hafta	9,33±0,2 (8,8-9,9)	9,18±0,3 (8,5-9,7)	0,050
p değeri	**0,015**	**0,030**	
$\mathbf{p_{0-6}}$	0,026	0,099	
$\mathbf{p_{6-12}}$	**0,003**	0,095	
$\mathbf{p_{0-12}}$	0,328	0,494	

İkili karşılaştırmalarda p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında başlangıç, 6. ve 12. haftadaki PTH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İM ve Oral grupta 6. hafta ve 12. haftada başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma (p=0,0001) bulundu. İM grupta 6-12. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı artış görülmezken, Oral grupta 6-12. haftalar arasındaki PTH değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arası ve grup içi PTH değerlerinin karşılaştırılması

PTH	**İM grup** (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** (n=30) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
Başlangıç	56,72±31,1 (14,81-143,80)	52,03±22,5 (20,60-106,70)	0,490
6. hafta	36,47±16,3 (8,26-75,93)	30,36±13,5 (11,42-61,28)	0,111
12. hafta	39,05±17,5 (10,34-85,46)	41,10±17,1 (16,79-80,48)	0,647
p değeri	**0,0001**	**0,0001**	
p_{0-6}	**0,0001**	**0,0001**	
p_{6-12}	0,379	**0,001**	
p_{0-12}	**0,0001**	**0,001**	

PTH:Paratiroid hormon
İkili karşılaştırmalarda p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında başlangıç, 6. ve 12. haftadaki spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İM grupta 0-6. hafta ve 0-12. haftalardaki, Oral grupta ise 0-6.haftadaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu (Tablo 11). Hiperkalsiüri (U_{Ca}/U_{Cr} >0,21) 6. haftada dördü İM, dördü Oral grupta olmak üzere toplam sekiz hastada, 12. haftada ise üçü İM, üçü Oral grupta olmak üzere toplam 6 hastada görüldü. Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının üst değeri olan 0,28'in üzeri hiperkalsiüri olarak alındığında ise 6. haftada İM grupta bir hastada, Oral grupta ise üç hastada hiperkalsiüri tespit edilirken, 12. haftada İM grupta üç hastada, Oral grupta ise bir hastada hiperkalsiüri tespit edilmiştir.

Tablo 11. Gruplar arası ve grup içi Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} değerlerinin karşılaştırılması

Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr}	**İM grup** (n=32) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** (n=30) Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
Başlangıç	0,06±0,05 (0,004-0,207)	0,07±0,06 (0,007-0,210)	0,281
6. hafta	0,12±0,07 (0,010-0,320)	0,12±0,11 (0,010-0,460)	0,856
12. hafta	0,11±0,09 (0,006-0,370)	0,10±0,08 (0,008-0,330)	0,696
p değeri	**0,0001**	0,102	
p_{0-6}	**0,0001**	**0,001**	
p_{6-12}	0,799	0,527	
p_{0-12}	**0,0001**	0,023	

İkili karşılaştırmalarda p<0,017 anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında 12. haftada kuadriseps kas gücü ve SPPB alt ve total skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Başlangıca göre 12. haftadaki kuadriseps kas gücünde İM ve Oral gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu (sırasıyla p=0,014 ve p=0,039). İM grupta 12. haftadaki SPPB değerlendirmesinde denge ve total skorda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulunurken, Oral grupta 12. haftadaki SPPB değerlendirmesinde yalnızca total skorda iyileşme bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arası ve grup içi kuadriseps kas gücü ve SPPB skorlarının karşılaştırılması

Değişken	**İM grup** Ortalama±SS (AD-ÜD)	**Oral grup** Ortalama±SS (AD-ÜD)	**p değeri**
Kuadriseps kas gücü (lb)			
Başlangıç	40,26±10,4 (15,35-65,50)	43,38±9,8 (23,80-60,35)	0,143
12. hafta	42,20±9,9 (24,00-65,10)	45,69±9,3 (24,10-63,90)	0,078
p	**0,014**	**0,039**	
SPPB kalkma			
Başlangıç	2,36±1,3 (0-4)	2,50±1,3 (0-4)	0,641
12. hafta	2,48±1,3 (0-4)	2,41±1,3 (0-4)	0,797
p	0,248	0,366	
SPPB denge			
Başlangıç	2,76±1,4 (0-4)	2,66±1,2 (1-4)	0,646
12. hafta	3,27±1,1 (0-4)	2,97±0,9 (1-4)	0,086
p	**0,022**	0,074	
SPPB yürüme			
Başlangıç	2,39±1,0 (1-4)	2,59±1,1 (1-4)	0,480
12. hafta	2,45±0,9 (1-4)	2,63±1,0 (1-4)	0,487
p	0,527	0,763	
SPPB total			
Başlangıç	7,52±3,1 (1-12)	7,75±2,7 (2-12)	0,900
12. hafta	8,21±2,8 (1-12)	8,00±2,9 (2-12)	0,673
p	**0,020**	**0,039**	

SPPB: Kısa Fiziksel Performans Testi **lb**: libre

5. TARTIŞMA

Vitamin D eksikliği günümüzde dünyada en yaygın medikal durumlardan biri olarak tanımlanmaktadır.[1] Özellikle yaşlılar güneşe yetersiz maruziyet, cildin vitamin D sentez kapasitesinin azalması ve diyetle yetersiz vitamin D alımı gibi nedenlerle vitamin D eksikliği gelişimi açısından risk altındadır.[4] Vitamin D eksikliği yüksek enlemlerdeki gelişmiş ülkelerin yaşlılarında, huzurevlerindeki yaşlılarda, geriatrik hastalarda ve kalça fraktürlü hastalarda sık görülmektedir. Çalışmalarda farklı eşik seviyelerinin kullanılması vitamin D yetersizliği ve eksikliği prevalansınının değerlendirilmesini güçleştirmektedir.[3] Bulunulan coğrafik konum, mevsim, ırk, yaş, diyetle alım, eksiklik ve yetersizlik tanımlamasında kullanılan değerlere bağlı olarak yaşlılardaki düşük serum vitamin D seviyelerinin prevalansı çeşitlilik göstermektedir.[34,52,53] Vitamin D eksikliği ve/veya yetersizliği prevalansı tanımlanan eşik değere bağlı olarak % 7-80 arasında değişmektedir.[52] Serum 25(OH)D seviyesi 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında ise eksiklik[7] veya 10 ng/ml'nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, 30 ng/ml'nin üzeri (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi[6] serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml altı eksiklik, 10-30 ng/ml arası yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir.[33] Çalışmamızda 10 ng/ml'nin altı eksiklik, 10-29 ng/ml arası yetersizlik, 30 ng/ml'nin üzeri yeterli olarak tanımlanmış olup 116 yaşlının % 37,1'inde (n=43) eksiklik, % 57,8'inde (n=67) yetersizlik tespit edilirken, yalnızca % 5,2'sin de (n=6) vitamin D seviyesi yeterli düzeyde bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda huzurevinde yaşayan yaşlılarda vitamin D eksikliği prevalansı toplumda yaşayan yaşlı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmaktadır.[54,55] Papapetrou ve ark.'nın Yunanistan'da huzurevinde yaşayan 58 (ortalama yaş 83,5) ve toplumda yaşayan 48 (ortalama yaş 72) yaşlı bireyde yaptıkları çalışmada toplumda yaşayanların ortalama serum 25(OH)D konsantrasyonunu 27 ng/ml tespit ederken, huzurevinde yaşayanlarda anlamlı olarak daha düşük (7,6 ng/ml) tespit etmişlerdir.[56] İngiltere'de Hirani ve ark.'nın 65 yaş ve üzeri 1297 (774 kadın, 523 erkek) kişiyi inceledikleri çalışmada huzurevlerinde yaşayanlarda vitamin D eksikliği (<10 ng/ml)

prevalansı kadınlarda % 32,5 ve erkeklerde % 30,2 tespit edilirken, kendi evlerinde yaşayan kadınlarda % 15 ve erkeklerde % 9,6 olarak tespit edilmiştir.[54] Benzer olarak bizim çalışmamızda kadınların % 32,1'inde eksiklik tespit edilirken, erkeklerde vitamin D eksikliği prevalansı daha yüksekti (% 41,7). Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda huzurevinde yaşayan yaşlılarda vitamin D eksikliğinin daha sık görülmesinin nedeni bireylerin daha ileri yaşlarda olmasına, eşlik eden hastalıklarının fazla olmasına ve bunlar nedeniyle mobilizasyonlarının kısıtlı olmasına bağlanabilir.

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda düşük 25(OH)D seviyeleri ile fiziksel performans arasında ilişki gösterilirken, diğer çalışmalarda ilişki bulunamamıştır.[53,57] Farklı çalışmalardaki bulgular biraz çelişkili olmasına rağmen düşük serum vitamin D seviyeleri yaşlılarda kas güçsüzlüğü, kötü fiziksel performans, denge problemleri ve düşmelerle ilişkilendirilmektedir.[34] Vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan yaşlılardaki randomize kontrollü çalışmalarda vitamin D tedavisi ve yüksek serum vitamin D konsantrasyonları daha iyi fiziksel fonksiyonla ilişkilendirilmektedir. Özellikle evden çıkamayan, düşme nedeniyle kliniğe başvuran, uzun süre hastanede kalan, huzurevinde yaşayan yaşlılar ve vitamin D yetersizliği olan toplumda yaşayan yaşlı kadınlarda ergokalsiferol ve kolekalsiferol ile tedavinin fiziksel fonksiyon, reaksiyon zamanı, denge ve vücut salınımını düzelttiği ve düşmeleri azalttığı gösterilmiştir.[58] Dam ve ark.'nın ortalama yaşları 74,6 olan toplumda yaşayan 1065 kadın ve erkekte yaptıkları çalışmada kadınların % 28,6'sının, erkeklerin % 9,3'ünün vitamin D desteği almasına rağmen erkeklerdeki ortalama serum 25(OH)D konsantrasyonlarını kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır (107,6±29,2 nmol/L'ye karşı 100,8±33,1). Ayrıca 25(OH)D seviyesi 80 nmol/L'nin altında (≤32 ng/ml) olan kadınlarda alt ekstremite fonksiyonları (zamanlı kalk ve yürü testi ve sandalyeden kalkma testi) 25(OH)D seviyesi 115 nmol/L'nin üzerinde (≥46 ng/ml) olan kadınlardan % 7,2 daha kötüymüş. Erkeklerde ise 25(OH)D seviyesi 80 nmol/L'nin altında olanlarda kavrama gücü düşük bulunurken, alt ekstremite fonksiyonları ile ilişki bulunamamıştır. Kavrama gücü ise her iki cinste de 25(OH)D seviyeleri ile ilişkilendirilememiştir.[53] Çalışmamızda cinsiyete göre SPPB kalkma alt skoru ve microFET ile değerlendirilen kuadriseps kas gücü erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Wicherts ve ark.'nın vitamin D seviyeleri ile fiziksel performans arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada ortalama yaşları 75,3±6,5 ve ortalama 25(OH)D seviyeleri 21,6±9,7 ng/ml olan 1234 katılımcı (634 kadın, 600 erkek) değerlendirilmiştir. Katılımcılar 25(OH)D seviyelerine göre 10 ng/ml altı, 10-20 ng/ml arası, 20-30 ng/ml arası ve ≥30 ng/ml olarak sınıflandırılmışlar ve düşük vitamin D sınıflarındaki katılımcıların performans skorları daha düşük bulunmuştur.[4] Bizim çalışmamızda ise 25(OH)D seviyeleri ile kuadriseps kas gücü ve SPPB skorları arasında ilişki bulunamamıştır.

Dhesi ve ark.'nın 65 yaş ve üzeri, düşme öyküsü olan ve serum 25(OH)D seviyesi düşük olan ambulatuvar kadın ve erkeklerde bir gruba tek doz 600,000 IU ergokalsiferol İM enjeksiyon ve diğer gruba da plasebo vererek yaptıkları çalışmada 6 ay sonunda plasebo grubunda toplam fonksiyonel performans zamanı (aggregate functional performance time=AFPT), seçim reaksiyon zamanı (choice reaction time=CRT) ve postural salınım kötüleşirken, İM grupta ise düzeldiği gösterilmiştir. Ancak her iki grup arasında kuadriseps kas gücünde, düşmelerin ve düşenlerin sayısında anlamlı fark bulunamamıştır.[59] Houston ve ark.'nın 65 yaş ve üzeri (ortalama yaş 74,8) kadın ve erkek 976 bireyde yaptıkları çalışmada erkeklerin ortalama serum 25(OH)D seviyesi 57,92 nmol/L iken, kadınlarınki 43,3 nmol/L olarak bulunmuştur. Kadınların % 28,8'inde, erkeklerin % 13,6'sında eksiklik (<10 ng/ml), kadınların % 74,9'unda, erkeklerin % 51'inde yetersizlik (<20ng/ml) tespit edilmiştir. Vitamin D seviyeleri ile SPPB skorları arasında erkeklerde anlamlı ilişki bulunmuştur. Vitamin D seviyeleri ile kavrama gücü arasında ise erkeklerde ve kadınlarda anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Serum 25(OH)D seviyesi <10 ng/ml olan kadın ve erkeklerde, ≥10 ng/ml olanlara göre SPPB skorları anlamlı olarak daha düşükken, kavrama gücü serum 25(OH)D seviyesi <20 ng/ml olanlarda, ≥20 ng/ml olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.[34] Bizim çalışmamızda vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan hastalara 600,000 IU kolekalsiferol tedavisinin İM veya oral olarak uygulandığı her iki grupta 12. haftada başlangıca göre SPPB total skorunda anlamlı düzelme saptanmıştır. İM grupta total skora ek olarak denge alt skorunda da anlamlı düzelme saptanmıştır.

Vitamin D yetersizliği barsaktan kalsiyumun aktif transportunun azalması sonucunda dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına ve PTH sekresyonunun artmasına yol açar. PTH iskelet ve diğer hedef dokulardan kalsiyumu mobilize ederek

dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunu normale getirir. PTH'nın yükselmesinin kemik rezorbsiyonunu ve kemik kaybını arttırdığı bilinmektedir. Serum 25(OH)D konsantrasyonu ile PTH konsantrasyonu ters ilişkilidir.[33] Sahota ve ark.'nın İngiltere'de yapmış olduğu, ortalama yaşları 71,2 olan 421 postmenopozal osteoporozlu kadında vitamin D eksikliği (≤12 ng/ml) prevalansı % 39 olarak saptanmıştır. Vitamin D eksikliği saptanan bireylerin ise % 33'ünde sekonder hiperparatiroidizm görülmüştür.[60] Bizim çalışma grubumuzda hastaların % 42,4'ünde (n=28) eksiklik saptanmış olup, vitamin D eksikliği bulunan hastaların % 39'unda hiperparatiroidizm saptanmıştır ve verilen tedavi ile PTH seviyeleri düşmüştür. Benzer şekilde Sahota ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da vitamin D eksikliğini ≤12 ng/ml olarak aldığımızda % 51,5 hastada vitamin D eksikliği saptanırken, bu hastaların % 35,3'ünde hiperparatiroidizm saptanmaktadır.

Bischoff-Ferrari ve ark.'nın bir metaanalizinde genellikle önerilen 400-600 IU/gün vitamin D dozlarının fraktürleri azaltmada etkisiz olduğu, fraktürleri önlemek için 800 IU/gün'den daha fazla vitamin D alınması gerektiği gösterilmiştir.[61] Vitamin D'nin kırıklardan korumadaki etkinliğinin çoğu kemik mineral dansitesi (BMD) üzerindeki etkilerine bağlanmasına rağmen vitamin D aynı zamanda düşmeleri azaltması nedeniyle de kırık riskini azaltmaktadır.[53] Broe ve ark.'nın huzurevinde yaşayan 124 yaşlıyı farklı dozlarda vitamin D takviyesi yapılan dört gruba (200 IU, 400 IU, 600 IU, 800 IU) ve plasebo gruplarına randomize ederek yaptıkları beş aylık bir çalışmada 800 IU/gün alan grubun plasebo ile karşılaştırıldığında düşme oranları % 72 daha düşük bulunmuştur. Diğer grupların plasebo ile karşılaştırılmasında ise anlamlı fark gösterilememiştir.[62]

Vitamin D'nin düşmeler ve kemik sağlığı üzerindeki faydalarına ek olarak, kas metabolizması üzerindeki etkileri çok iyi bilinmemektedir.[53] Erişkinlerde uzamış vitamin D eksikliği, vitamin D desteği sonrası düzelen, şiddetli kas zayıflığı ile ilişkilendirilmektedir.[63-66] Düşük serum vitamin D seviyesi kas fonksiyonunu aynı zamanda vitamin D eksikliğine bağlı olarak oluşan sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle indirekt olarak da etkileyebilir. Primer hiperparatiroidizmde tedaviyle düzelen kas güçsüzlüğü görülmektedir. Hayvan modellerinde iskelet kası fonksiyonunun PTH verilmesiyle negatif olarak etkilendiği gösterilmiştir. PTH verilmesiyle protein katabolizmasının arttığı, tip 2

kas liflerinin sayısı, hücre içi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin miktarı ve mitokondriyal oksijen alımının azaldığı bildirilmektedir. Aynı zamanda PTH'nın serum IL6 üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalar yüksek IL6 seviyelerinin düşük kas gücü ve kötü fiziksel performans ile ilişkili olduğunu göstermektedir.[34] Bununla birlikte birkaç çalışma fiziksel performans üzerinde vitamin D ve PTH'nın ortak etkilerini değerlendirmektedir. Vitamin D kasta kalsiyum transportunun düzenlenmesi, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin üretimi için inorganik fosfat alımı, protein sentezi yoluyla kas fonksiyonunda önemli bir rol oynar.[34] Kas güçsüzlüğü, düşme riskini arttıran denge ve vücut salınımında bozulmaya yol açması nedeniyle özellikle yaşlı popülasyonu ilgilendirmektedir.[67] Pfrimer ve ark. huzurevinde yaşayan ortalama yaşları 77,6 (62-94 yaş arası) olan 56 yaşlıda yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmalarında vitamin D eksikliği tedavisinin alt ekstremite kas gücü üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba günlük kalsiyum ve aylık oral kolekalsiferol (ilk 2 ay için ayda bir kez 150,000 IU, sonraki 4 ay ayda bir 90,000 IU) ve diğer gruba günlük kalsiyum ve aylık plasebo vererek Aralık-Mayıs ayları arasında yaptıkları 6 aylık çalışmanın sonunda mevsimsel varyasyon nedeniyle her iki grupta da 25(OH)D seviyelerinde artış görülmesine rağmen kalsiyum-vitamin D grubunda kalsiyum-plasebo grubuna göre artış anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde hiperkalsemi gözlenmemiştir. Kalsiyum-plasebo grubunda 6 ay sonunda kalça fleksör ve diz ekstansörlerinin gücünde iyileşme görülmezken, kalsiyum-vitamin D grubunda başlangıca göre kalça fleksörlerinin gücünde % 16,4'lük, diz ekstansörlerinin gücünde % 24,6'lık anlamlı artış saptanmıştır.[68] Bizim çalışmamızda da vitamin D tedavisi sonrası her iki grupta kuadriseps kas gücünde başlangıca göre anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Çalışmamızda kas gücünde iyileşme ile birlikte SPPB total skorunda ve vitamin D düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu İM grubun SPPB denge alt skorunda düzelme olması yaşlılarda yeterli vitamin D düzeylerinin düşme ve düşmelerle ilişkili kırık riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.

Diamond ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan 5 erkek ve 45 kadında (ortalama yaş 66,3) tek doz 600,000 IU kolekalsiferol tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Başlangıçta bir hastada şiddetli (<5ng/ml), 14

hastada orta (5-9 ng/ml), 35 hastada hafif (10-20 ng/ml) vitamin D eksikliği saptanmıştır. İntramusküler kolekalsiferol enjeksiyonu sonrası serum 25(OH)D seviyeleri 4. ayda (45,6±14) ve 12. ayda (29,2±5,2) başlangıca (12,8±3,3) göre anlamlı olarak yükselmiştir ve serum 25(OH)D seviyesi 12 ayın sonunda başlangıca göre ortalama % 128 artmıştır.[69] Bizim çalışmamızda da 25(OH)D seviyelerinde İM grupta başlangıca göre (11,76±7,6), 6. haftada (32,72±9,0) ve 12. haftada (52,34±14,2) ve Oral grupta da başlangıca göre (14,87±6,9), 6. haftada (47,57±12,7) ve 12. haftada (42,94±13,4) anlamlı artış gözlenmiştir. Diamond ve ark.'larının çalışmasında başlangıçta hastaların % 48'inde (n=24) sekonder hiperparatiroidizm mevcutken, tedavi sonrası % 67 hastada (n=16) PTH seviyesi normale dönmüştür. PTH seviyesi 12. ayın sonunda başlangıca göre % 30 azalmıştır.[69] Bizim çalışmamızda da her iki grupta 6. ve 12. haftada PTH seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Bu çalışmada iki hastada 12. ayda hafif hiperkalsemi saptanırken, diğer hastalarda 4. ve 12. aydaki kalsiyum seviyeleri normal bulunmuştur.[69] Bizim çalışmamızda da İM grupta yalnızca bir hastada 12. haftada hafif hiperkalsemi görülmüştür. Hiperkalsiürinin sabah 2 saatlik idrar kalsiyum/kreatinin atılım indeksi ile değerlendirildiği çalışmalarında 12. ayda dört hastada 0,60-0,80 arasında (referans aralığı <0,6), altı hastada 0,80'in üzerinde hiperkalsiüri saptamışlardır. Ancak bu hastaların üçünde başlangıçta da indeksin yüksek olduğu belirtilmiştir.[69] Çalışmamızda spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranına göre değerlendirilen hiperkalsiüri (U_{Ca}/U_{Cr} >0,21) 6. haftada dördü İM, dördü Oral grupta olmak üzere toplam sekiz hastada, 12. haftada ise üçü İM, üçü Oral grupta olmak üzere toplam 6 hastada görülmüştür. Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının 0,21'in üzerinde olmasının hiperkalsiüri olarak tanımlanmasının yanında,[70] 0,25-0,28 gibi daha yüksek değerleri de kabul eden araştırmacılar mevcuttur.[51,71] Spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranının üst değeri olan 0,28'in üzeri hiperkalsiüri olarak alındığında 6. haftada İM grupta bir hastada, Oral grupta ise üç hastada hiperkalsiüri tespit edilirken, 12.haftada İM grupta üç hastada, Oral grupta ise bir hastada hiperkalsiüri tespit edilmiştir.

Yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin güvenilirliğini değerlendirmek için 24 saatlik idrar kalsiyumu ile hiperkalsiürinin değerlendirilmesi önerilmekle birlikte,[69] çalışmamızda huzurevinde yaşayan yaşlılarda 24 saatlik idrar toplanmasının güç olması nedeniyle

hiperkalsiürinin tespitinde 24 saatlik idrar kalsiyumu ile korele olduğu bildirilen spot idrarda U_{Ca}/U_{Cr} oranı kullanılmıştır.[72,73,74]

Bu çalışmada 600,000 IU kolekalsiferolün İM ve oral uygulama şekillerine göre 25(OH)D seviyelerindeki artış, kas gücü ve SPPB değerlerindeki düzelme üzerine etkileri değerlendirilerek biyoyararlılıkları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta gözlenen 25(OH)D düzeylerinde anlamlı artış İM grupta 6. ve 12. haftalarda daha doğrusal iken, Oral grupta 6. haftada elde edilen 25(OH)D artışının 12. haftada azalma eğiliminde olduğu görülmüştür. Çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak takip süresinin kısalığı nedeniyle Oral gruptaki bu azalmanın seyri veya İM grupta 25(OH)D seviyesinin azalmaya başlama zamanı konusunda yorum yapılamamaktadır. Bu nedenle hastaların daha uzun süre takip edilmeleri faydalı olacaktır.

Çalışmamızda İM grupta başlangıca göre 12. haftada serum 25(OH)D seviyesindeki artış Oral gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca İM gruptaki tüm hastaların 25(OH)D seviyelerinin optimal değer olan 30 ng/ml ve üzerinde olması sağlanmıştır. Bu sonuç 25(OH)D seviyelerinin daha uzun süreli olarak optimal seviyelerde tutulmasında İM uygulamanın oral uygulamadan daha etkili olacağını göstermektedir.

SPPB denge alt skorundaki iyileşmenin 12. haftada sadece 25(OH)D'nin tüm hastalarda 30 ng/ml ve üzerinde olduğu İM grupta görülmesi, 25(OH)D seviyelerinin optimal düzeylerde tutulmasının dengede düzelme ile ilişkilendirilmesini sağlamaktadır.

Çalışmalarda periyodik olarak İM veya oral yüksek doz vitamin D tedavilerinin günlük oral vitamin D desteği tedavilerine göre maliyetinin daha düşük ve hasta uyumunun daha iyi olduğu bildirilmektedir.[68,69,75] Çok yakın zamanda yayınlanan bir derlemede 300,000 veya 600,000 IU kalsiferolün bir veya iki kez İM uygulanması vitamin D eksikliği olan erişkinlerde önerilen bir tedavi yaklaşımı olarak sunulmuştur.[6] Bizim çalışmamızda yüksek doz uygulamanın etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılmasının yanı sıra öncelikli olarak IM ve oral uygulama yolları karşılaştırılmıştır ve IM uygulama uzun dönemde daha etkili bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda, yaşamı tehdit edecek herhangi bir yan etki görülmeden, vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan bireylerde optimal vitamin D seviyelerinin sağlanmasında yüksek doz kolekalsiferol uygulanması günlük vitamin D tedavilerine göre

maliyeti düşük, hasta uyumu iyi, etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda;

1. Huzurevinde yaşayan 65 yaş ve üzeri yaşlılarda vitamin D eksikliği (% 37,1) ve yetersizliği (% 57,8) prevalansının yüksek olduğu görüldü.

2. Tek doz 600,000 IU kolekalsiferolün İM veya oral verilmesiyle 6. ve 12. haftalarda serum 25(OH)D seviyelerinde başlangıca göre anlamlı artış tespit edildi. Bu artış 12. haftada IM grupta Oral gruptan anlamlı olarak daha fazla olup IM gruptaki tüm hastaların 25(OH)D seviyelerinin optimal değer olan 30 ng/ml ve üzerinde olduğu görüldü.

3. Yaşlılarda vitamin D düzeyleri ile kuadriseps kas gücü ve fiziksel performans arasında korelasyon gösterilememekle birlikte vitamin D eksikliği tedavisi sonrası microFET3 ile değerlendirilen kuadriseps kas gücü ve SPPB ile değerlendirilen fiziksel performans skorlarında 12. haftada başlangıca göre anlamlı iyileşme saptandı.

4. Vitamin D eksikliği olan yaşlılarda tek doz 600,000 IU kolekalsiferol tedavisinin İM veya oral uygulanmasının maliyeti düşük, hasta uyumu iyi, etkin ve güvenilir bir tedavi olabileceği gösterildi.

Sonuç olarak vitamin D eksikliği 65 yaş ve üzeri yaşlılarda, özellikle de huzurevlerinde yaşayan yaşlılarda sık görülmektedir. Vitamin D'nin nöromusküler fonksiyonlar üzerindeki etkileri bilinmektedir. Bu nedenle 65 yaş ve üzeri bireyler, özellikle huzurevlerinde yaşayanlar optimal vitamin D düzeylerinin sağlanması açısından öncelikli olarak değerlendirilmelidir. Özellikle yaşlı populasyonda başta çoklu ilaç kullanımı olmak üzere birçok nedenden dolayı günlük vitamin D desteğine uyumun düşük olması nedeniyle vitamin D eksikliği olan yaşlılarda tek doz 600,000 IU kolekalsiferol uygun bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Holick MF. MrOs is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**; 94(4):1092-1093.

2. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* **2009**; 80(8):841-846.

3. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **2005**; 62(3):265-281.

4. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92(6):2058-2065.

5. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**; 87(4):1080-1086.

6. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* **2010**; 340:142-147.

7. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* **2009**; 22(6):698-706.

8. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* **2004**; 79:362-371.

9. Parisi AV, Wilson CA. Pre-vitamin D_3 effective ultraviolet transmission through clothing during simulated wear. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2005**; 21:303-310.

10. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res* **2007**; 16(9):1491-1499.

11. Ersöz B. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmen EY, Eds. *İnsan Biyokimyası* Ankara: Palme Yayıncılık, **2002:**467-472.

12. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* **2008**; 4:1-7.

13. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (Çeviri editörü: Sağlıker Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004:**2192-2205.

14. Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):534-536.

15. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80(6):1678-1688.

16. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):483-490.

17. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri* **2007**; 5(1):34-41.

18. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji* (Çeviri editörü: Arslan M). 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, **2009:**281-345.

19. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1689-1696.

20. P´erez-L´opez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* **2007**: 58(2):117-137.

21. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Kolestrolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. In: Smith C, Marks AD, Lieberman M, Eds. *Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım* (Çeviri editörleri: Erden İnal M, Atik U, Aksoy N, Haşimi A). 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, **2007**:619-613.

22. Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, Eds. *İç Hastalıkları* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, **2003**:2457-2459.

23. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D Deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil* **2006**:85(11): 916-923.

24. McCormick DB, Klee GG. Vitaminler. In: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* (Çeviri editörü: Aslan D). 5. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, **2005**:543-567.

25. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyum metabolizmasını regüle eden hormonlar. In: Sencer E, Ed. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları* Nobel Tıp Kitabevleri, **2001**:557-593.

26. Granner DK, **Akman S.** Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, Eds. *Harper Biyokimya* (Çeviri editörleri: Dikmen N, Özgünen T). 25. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**:567-574.

27. Dirican M. Vitaminler. In: Champe PC, Harvey RA, Eds. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden Biyokimya* (Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E). 2.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **1997**:319-342.

28. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):582-586.

29. W Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):491-499.

30. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* **2002**; 75(4):611-615.

31. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* **2005**; 81(6):1287-1290.

32. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* **2003**; 144(12):5138-5144.

33. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* **2008**; 88(2):537-540.

34. Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, Johnson MA, Schwartz GG, Kritchevsky SB. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2007**; 62(4):440-446.

35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* **2009**; 339: b3692:1-11.

36. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, Overbergh L. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D_3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2004**; 89-90(1-5):449-452.

37. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D_3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* **2002**; 8(4):174-179.

38. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr* **2008;** 88(2):513-519.

39. Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* **2008**; 19(5):663-671.

40. Potts JT. Paratiroid bezinin hastalıkları ve diğer hiper ve hipokalsemik bozukluklar. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (Çeviri editörü: Sağlıker Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, **2004**:2205-2226.

41. Berker E. Yaşlı Özürlülüğünün Boyutları. *Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi* **2006**; 52 (Özel Ek A):A3-A5

42. Erdoğan C. Geriatrik rehabilitasyon prensipleri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2005**; 1(27):1-9.

43. Gökçe Kutsal Y. Neden geriatri. *Türk Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi* **2009**; 55 (Özel Sayı 2):51-56.

44. Başterzi AD, Ertekin Yazıcı A. Yaşamın son yılları. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2005**; 1(27):50-53.

45. Güler H. Geriatrik hastalarda kas iskelet sistemi hastalıklarına yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2005**; 1(27):16-21.

46. Şahin G. Yaşlılık ve egzersiz. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* **2005**; 1(27):76-79.

47. Eskiyurt N. Yaşlılarda denge ve düşme. Gökçe-Kutsal Y. *Geriatrik Rehabilitasyon.* Ankara:Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Geriatrik Rehabilitasyon Çalışma Grubu; **2010**:155-170.

48. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* **1994**; 49(2):85-94.

49. Sangha O, Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum* **2003**; 49(2):156-163.

50. Freeman R. Vitamin D: The sunshine hormone How and when to treat deficiencies. *Menopausal Medicine* **2009**:8-11.

51. Jones AN, Blank RD, Lindstrom MJ, Penniston KL, Hansen KE. Adjustment for body mass index and calcitrophic hormone levels improves the diagnostic accuracy of the spot urine calcium-to-creatinine ratio. *Osteoporos Int* **2009** Sep 16 [Epub ahead of print].

52. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* **2005**; 16(11):1425-1431.

53. Dam TT, von Mühlen D, Barrett-Connor EL. Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* **2009**; 20(5):751-760.

54. Hirani V, Primatesta P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. *Age Ageing* **2005**; 34(5):485-491.

55. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster JY. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. Womens Health (Lond Engl) **2009**; 5(1):49-54.

56. Papapetrou PD, Triantafyllopoulou M, Korakovouni A. Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest* **2008**; 31(9):784-787.

57. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging* **2009**; 13(10):893-898.

58. Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, Redfern MS, Ensrud KE, Fink HA, Lane NE, Nevitt MC. Higher 1,25- dihydroxyvitamin D_3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int* **2006**; 17(9):1318-1328.

59. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* **2004**; 33(6):589-595.

60. Sahota O, Mundey MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* **2004**; 35(1):312-319.

61. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* **2004**; 116(9):634-639.

62. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* **2007**; 55(2):234-239.

63. Mingrone G, Greco AV, Castagneto M, Gasbarrini G. A woman who left her wheelchair. *Lancet* **1999**; 353(9155):806.

64. Prabhala A, Garg R, Dandona P. Severe myopathy associated with vitamin D deficiency in western New York. *Arch Intern Med* **2000**; 160(8):1199-1203.

65. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* **1997**; 167(6):435-439.

66. Al-Said YA, Al-Rached HS, Al-Qahtani HA, Jan MM. Severe proximal myopathy with remarkable recovery after vitamin D treatment. *Can J Neurol Sci* **2009**; 36(3):336-339.

67. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* **2002**; 13(3):187-194.

68. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab* **2009**; 54(4):291-300.

69. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* **2005**; 183(1):10-12.

70. Ersoy B, Ertan P, Uyanık BS, Kasırga E, Ertilav N, Onağ A. Sağlıklı okul çocuklarında idiyopatik hiperkalsiüri sıklığı. *T Klin Pediat* **2002**; 11:6-9.

71. Rath B, Aggarwal MK, Mishra TK, Talukdar B, Murthy NS, Kabi BC. Urinary calcium creatinine ratio and hypercalciuria. *Indian Pediatr* **1994**; 31(3):311-316.

72. Gökçe C, Gökçe O, Baydinç C, Ilhan N, Alaşehirli E, Ozküçük F, Taşçi M, Atilkeler MK, Celebi H, Arslan N. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* **1991**; 151(8):1587-1588.

73. Colón-Emeric CS, Saag KG. Osteoporotic fractures in older adults. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2006**; 20(4):695-706.

74. Butani L, Kalia A. Idiopathic hypercalciuria in children--how valid are the existing diagnostic criteria? *Pediatr Nephrol* **2004**; 19(6):577-582.

75. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)***2007**; 46(12):1852-1857.

8. EKLER

Ek 1. Değerlendirme formu

Hastanın adı soyadı : Cins: Yaşı: Tarih:
Dosya no:
Tlf: Yakınının telefonu:
Boyu: Kilosu: VKİ:
Eğitim durumu : Mesleği :
Menarş yaşı: Doğum sayısı:
Menapoz yaşı: Menapoz süresi:
Operasyon öyküsü:
İlaç kullanımı:
Genel fizik muayenede rastlanan ek bulgular:

Güneşe maruziyet a) Haftada 1 saatten az b) Haftada 1-2 saat c) Haftada 2-4 saat d) Haftada 4-7 saat e) Haftada 7 saatten fazla	**Fiziksel aktivite düzeyi:** a) Haftada 1 saatten az b) Haftada 1-2 saat c) Haftada 2-4 saat d) Haftada 4-7 saat e) Haftada 7 saatten fazla
Dietle süt ve süt ürünlerinin tüketimi: (1 bardak süt, 1 kase yoğurt, 1 kibrit kutusu peynir birer porsiyon kabul edilecek) a) 1 porsiyondan az b) 1-2 porsiyon c) 3-4 porsiyon d) 4 porsiyondan fazla	**Kafeinli gıda tüketimi:** a) Yok b) Günde 1-2 fincan c) Günde 2 fincan ve daha fazla d) Günde 4 fincandan fazla
Düşme sıklığı a) Hiç b) Haftada bir c) Ayda bir d) Yılda bir	**Sigara :** a) Hiç kullanmamış b) Daha önce kullanmış, şu an kullanmıyor c) Halen kullanıyor
Giyim tarzı a) Batı tipi b) Geleneksel c) Kapalı	

I.vizit (0. hafta)

TETKİKLER

BK	Serum alb
Hgb	Ca
Hct	iP
Plt	PTH
ESH	ALP
TSH	ALT (SGPT)
Vitamin B12	AST (SGOT)
Cr	Spot idrar Ca
BUN	Spot idrar Cr
25(OH) vit D	

Komorbidite skoru:

Kısa Fiziksel Performans testi:

Sandalyeden kalkma: ……..… sn, ……..… kez, Skor:

Denge: Semi-tandem …….. sn, Side-side ……..…sn, Tandem …..…. sn Skor:

Yürüme: ……..… sn , Skor:

Total skor:

Kuadriseps kas kuvveti (Mikro FET):

II. vizit (6. hafta)

TETKİKLER

25(OH) vit D
PTH
Ca
iP
ALP
Serum alb
Spot idrar Ca
Spot idrar Cr

III. vizit (12. hafta)

TETKİKLER

25(OH) vit D
PTH
Ca
iP
ALP
Serum alb
Spot idrar Ca
Spot idrar Cr

Kısa Fiziksel Performans testi:

Sandalyeden kalkma: ……..… sn , ……..… kez, Skor:

Denge: Semi-tandem …… sn, Side-side ……..…sn, Tandem …..…. sn Skor:

Yürüme: ……..… sn , Skor:

Total skor:

Kuadriseps kas kuvveti (Mikro FET):

Ek 2. Komorbidite Anketi

Hasta adı-soyadı:

Problem	Probleminiz var mı ?		Tedavi alıyormusunuz?		Aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?	
	Hayır (0)	Evet (1)	Hayır (0)	Evet (1)	Hayır (0)	Evet (1)
Kalp hastalığı						
Hipertansiyon						
Akciğer hastalığı						
Diyabet						
Ülser veya mide hastalığı						
Böbrek hastalığı						
Karaciğer hastalığı						
Anemi veya başka kan hastalığı						
Kanser						
Depresyon						
Osteoartrit veya Romatoid artrit						
Sırt ağrısı						
Diğer (……..)						
Diğer (……..)						
Diğer (……..)						

Komorbidite skoru:

Ek 3. Hastaların Bilgilendirilmiş Olur Formu

Vitamin D eksikliği kas kuvvetinde ve dengede azalmaya, düşmelerde ve kırık riskinde artışa neden olmaktadır. İleri yaşlarda güneşe maruziyetin azalması, alım eksikliği, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının yavaşlaması gibi nedenlerle vitamin D eksikliğine sık rastlanmaktadır. Vitamin D desteği ile kırık riskinin azaldığı, sinir ve kas-iskelet sistemi fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yürütülen bu çalışmanın amacı vitamin D takviyesinin mevcut uygulama şekillerinden olan kas içerisine (intramusküler) tek doz vitamin D ile ağızdan (oral) vitamin D'nin kandaki vitamin D düzeyi, kas kuvveti ve fiziksel performans üzerine etkilerini değerlendirmektir. Çalışmamızda 65 yaş üstü kadın ve erkeklerin vitamin D seviyelerine bakılacak ve vitamin D seviyesi 30 ng/ml altında saptanan yani vitamin D yetersizliği olan kişiler iki gruba ayrılarak bir gruba ağızdan (oral), bir gruba kas içerisine (intramusküler) vitamin D desteği yapılarak 6,12 ve 24. haftalarda kandaki vitamin D düzeylerine bakılacak, ayrıca fiziksel performans değerlendirmeleri de yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ettiğinizi ve gönüllü olduğunuzu onaylamanız gerekmektedir.

Yukarıda çalışmayla ilgili verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Çalışmanın nasıl yapılacağı konusunda bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Söz konusu klinik çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı : *İmzası* :

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı : *İmzası* :

Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı Soyadı/Görevi : *İmzası* :

Ek 4. Kısa Fiziksel Performans Testi

1. Tekrarlayan sandalyeden kalkma

Açıklamalar: Kollarınızın yardımı olmadan beş kez güvenle sandalyeden kalkmayı yapabileceğinizi düşünüyormusunuz. Lütfen olabildiğince hızlı ve düzgün bir şekilde beş kez sandalyeden kalkın. Her kalkmadan sonra tekrar oturun ve tekrar kalkın. Kollarınızı göğüste bağlayın. Lütfen ben yaparken beni izleyin. Kronometre ile zaman tutacağım. Hazırmısınız, başlayın.

Derecelendirme: Kişi kalkmaya başladığında zaman başlatılır. Kişinin her bir kalkışı sayılır. Kişi beş kez kalkmayı tamamladığında süre durdurulur. Aynı zamanda kişi kollarını kullandığında veya bir dakika sonra kalkmalar tamamlanamamışsa ve kişinin güvenliği hakkında endişe duyuluyorsa da süre durdurulur. Süre ve dengenin varlığı kaydedilir. Skor hesaplanır.

Süre:……(beş kalkma tamamlanmış ise)
Tamamlanan kalkmaların sayısı: 1 2 3 4 5
Sandalyeden kalkma toplam skoru:……

0 = Yapamadı
1 = > 16.7 sn
2 = 16.6-13.7 sn
3 = 13.6-11.2 sn
4 = < 11.1 sn

2. Denge Testi

Bir ayağın topuğunun diğer ayağın başparmağının yanına konulduğu semitandem pozisyonu ile başlanır. Bireyler bu pozisyonu yapamazlar ise ayaklar yan yana (side-by-side) pozisyon denenir. Semitandem pozisyonu yapılabilirse tam tandem pozisyonu test edilir. Ölçümler tamamlandıktan sonra toplam skor hesaplanır.

a.Semitandem pozisyonu için açıklamalar: Şimdi ben bir ayağınızın topuğu diğer ayağınızın baş parmağınına değecek şekilde 10 sn durmanızı istiyorum. Rahat edebileceğiniz şekilde, istediğiniz ayağınızı öne koyabilirsiniz. Lütfen ben yaparken beni izleyin.

Derecelendirme: Semitandem pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu
1 = 10 sn'den az durdu, süre……
0 = Yapamadı

b. Side-by-side pozisyonu için açıklamalar: Her iki ayağınız yan yana olacak şekilde 10 sn durmayı denemenizi istiyorum. Lütfen ben yaparken beni izleyin. Dengeyi sağlayabilmek için kollarınızı kullanabilir, dizlerinizi bükebilir veya vücudunuzu hareket ettirebilirsiniz fakat ayaklarınızı hareket ettirmemeye çalışmalısınız. Ben tamam diyene kadar bu pozisyonda kalmaya çalışın.

Derecelendirme: Side-by-side pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu
1 = 10 sn'den az durdu, süre……
0 = Yapamadı

c. Tandem pozisyonu için açıklamalar: Şimdi ben bir ayağınızın topuğu diğer ayağınızın parmaklarının önünde ve değecek şekilde 10 sn durmanızı istiyorum. Rahat edebileceğiniz şekilde, istediğiniz ayağınızı öne koyabilirsiniz. Lütfen ben yaparken beni izleyin.

Derecelendirme: Tandem pozisyonunda kişiye yardım edebilmek için yanında durulur. Kişinin dengeyi elde etmesi için kolunuzu tutmasına izin verilir. Kişi pozisyonunu aldığı zaman destek bırakılır ve süre başlatılır.

2 = 10 sn durdu
1 = 10 sn'den az durdu, süre……
0 = Yapamadı

Denge toplam skor:

0 = Side by side 0-9 sn veya yapamadı
1 = Side by side 10, semitandem<10 sn
2 = Semitandem 10 sn, tandem 0-2 sn
3 = Semitandem 10 sn, tandem 3-9 sn
4 = Tandem 10 sn

3. Yürüme Testi (2,44 m=8 foot):
Açıklamalar: Bu bizim yürüme seyrimiz, ev dışında yürürken baston veya başka bir yürümeye yardımcı araç kullanıyorsanız lütfen bu test için de kullanın. Ben bu mesafenin sonuna kadar normal yürüme hızınızla yürümenizi istiyorum. Durmadan mesafenin sonuna kadar yürüyünüz. Bende sizinle yürüyeceğim. Hazırmısınız?

Derecelendirme: Kişi yürümeye başladığında kronometre de süre başlatılır, yürüme tamamlandığında süre ölçülür ve toplam skor hesaplanır.

Süre:……
Yürüme toplam skor:
0 = Yapamadı
1 = >5.7 sn (<0.43 m/sn)
2 = 4.1-5.7 sn (0.44-0.60 m/sn)
3 = 3.2-4.0 (0.61-0.77 m/sn)
4 = <3.1 sn (>0.78 m/sn)

Toplam Skor:……
Aralık: O (kötü performans)-12 (iyi performans).

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	**:** Ayşe TELLİOĞLU
Doğum Tarihi ve Yeri	**:** 01.08.1980/Dörtyol
Medeni Durumu	**:** Evli
Adres	**:** Toros mah. 121. sk. İşlek sitesi A blok Kat 12 no:24 Çukurova/ADANA
Telefon	**:** 0 555 5612659
Faks	**:** ---
E-posta	**:** telliogluayse@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	**:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	**:** ---
Görev Yerleri	**:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD
Dernek Üyelikleri	**:** Çukurova Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Derneği
Alınan Burslar	**:** ---
Yabancı Dil (ler)	**:** İngilizce
Diğer Hususlar	**:**