



BİRÜNİ

LABORATUVARI



VİTAMİN D

Vitamin D güneş ışınlarının etkisiyle ciltte sentezlenir. Kana geçen vitamin D proteine (vitamin D bağlayıcı protein-DBP) bağlanarak vücuttaki hedef organlara ulaşır. Vitamin D'nin bir kısmı yağ dokusunda depolanırken, büyük bir çoğunluğu karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar. 25-OH vitamin D, yüksek afinite ile DBP'ye bağlanır. *Serum 25-OH vitamin D havuzu vücudun total vitamin D deposunun önemli bir bileşenidir.*

25-hidroksilasyon sonrası vitamin D böbrekte 1. pozisyonda tekrar hidroksilasyona uğrayarak 1,25-(OH)₂ vitamin D şeklinde hedef dokulara (bağırsak mukozası, v.b.) ulaşır. Bu biyokimyasal yol vitamin D'nin günlük kullanımının %1'ni oluşturur. Bir diğer önemli fakat tam olarak anlaşılamayan vitamin D formu 24,25-(OH)₂ vitamin D olup, 24-hidroksilasyon büyük olasılıkla karaciğerde gerçekleşmektedir. Vitamin D'nin geri kalan kısmı periferik dokular tarafından alınır. Periferik dokularda vitamin D böbrektekinden farklı olarak CYP27B1'in zamana spesifik ekspresyonuna cevap olarak 1. pozisyonda hidroksilasyona uğrar. CYP27B1, 1-hidroksilaz enzimini kodlayan gen dir.

Her iki 1- α -hidroksilasyon yolunun birbirinden farkı, böbrekteki reaksiyonun paratiroid hormon tarafından kontrol

edilen endokrin feedback aracılığıyla düzenlenmesidir. Dolayısıyla serum 25-OH vitamin D düzeyleri düşük olduğunda dahi böbreklerde önemli miktarda 1,25-(OH)₂ vitamin D yapılabilmektedir. Aksine *periferik dokularda 1,25-(OH)₂ vitamin D yapımı tamamıyla serum 25-OH vitamin D düzeylerine bağlıdır.*

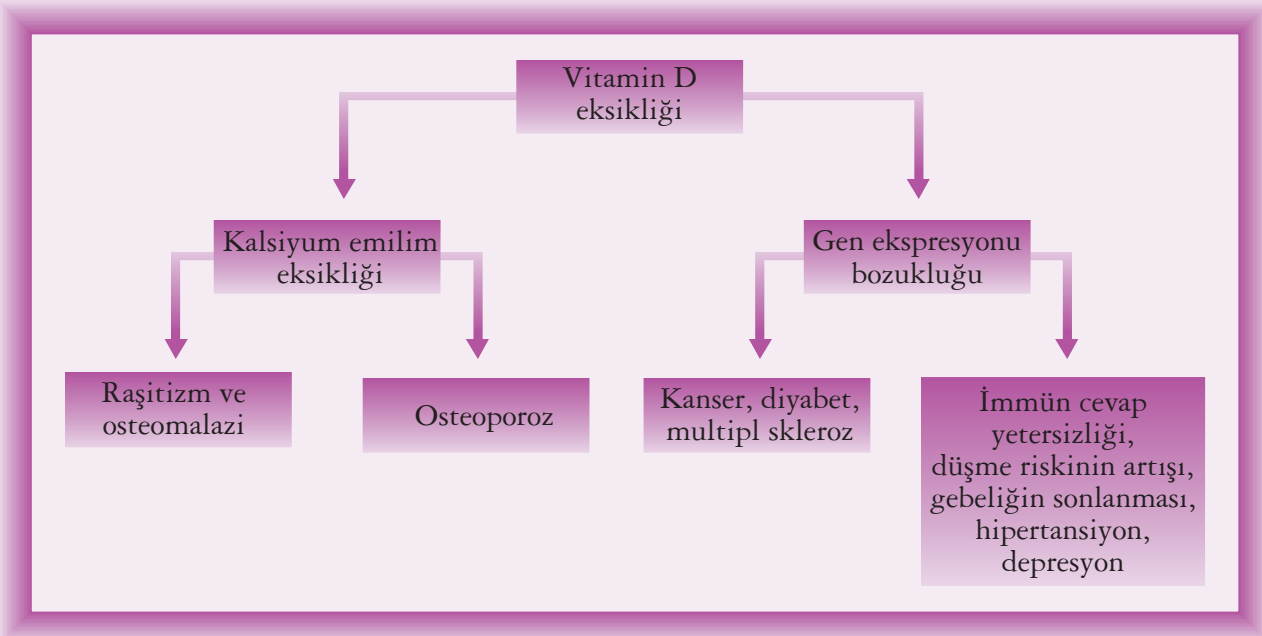
Bölgesel olarak periferde yapılan 1,25-(OH)₂ vitamin D, hücrelerin kendi DNA kütüphanelerindeki bilgilere ulaşabilmeleri için gerekli anahtar bir bileşiktir. Nitekim hücre içi 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeylerinin yetersiz olduğu durumlarda farklı derecelerde gen bağımlı doku fonksiyon bozuklukları görülmektedir (Şekil 1). 1,25-(OH)₂ vitamin D kromozom üzerindeki vitamin D response (cevap) elemanlarına bağlandığı anda 24- hidroksilaz enzimi de eksprese edilir. Bu enzim hücre içi 1,25-(OH)₂ vitamin D'yi metabolik olarak daha az aktif bir ürüne dönüştürerek, 1,25-(OH)₂ vitamin D'nin hücre içinde birikimini önler. Nitekim böbrekte 1,25-(OH)₂ vitamin D dolaşıma hormon şeklinde salgılanırken, periferik dokularda hücre içi 1,25-(OH)₂ vitamin D kullanıldıktan sonra aktif olmayan forma dönüştürülmektedir. Bu nedenle dolaşımda periferik doku kaynaklı 1,25-(OH)₂ vitamin D bulunmaz. Dolayısıyla *serum 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyleri vücudun vitamin D*

durumunu yansıtmada tek başına yararlı bir parametre değildir. Çoğunlukla besinsel osteomalazi olgularında 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyleri normal, hatta yüksektir. Dolaşımdaki 1,25-(OH)₂ vitamin D'nin periferdeki vitamin D etkisi için önemli olduğu düşünülse de, hücre içinde serumda bulunan konsantrasyondan daha fazla 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeylerine gereksinim olduğu öne sürülmektedir. **Hücreler serumdan aldıklarından daha fazla vitamin D yapabilmektedirler, çünkü öncül 25-OH vitamin D düzeyi serum 1,25-(OH)₂ vitamin D'den üç kat daha fazladır.**

seviyesinde farklı cevaplar görülmektedir. Bunun nedeni tam bilinmemekle birlikte doku 1- α -hidroksilaz ve/veya 24-hidroksilaz genlerinin ekspresyonunu etkileyen bazı faktörlerin farklı cevapların oluşmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Vitamin D gereksiniminin bireyler arası ve dokular seviyesinde farklılık göstermesinin yanı sıra, belli başlı rahatsızlıklarda minimum olması gereken serum vitamin D düzeyleri de değişkenlik göstermektedir.

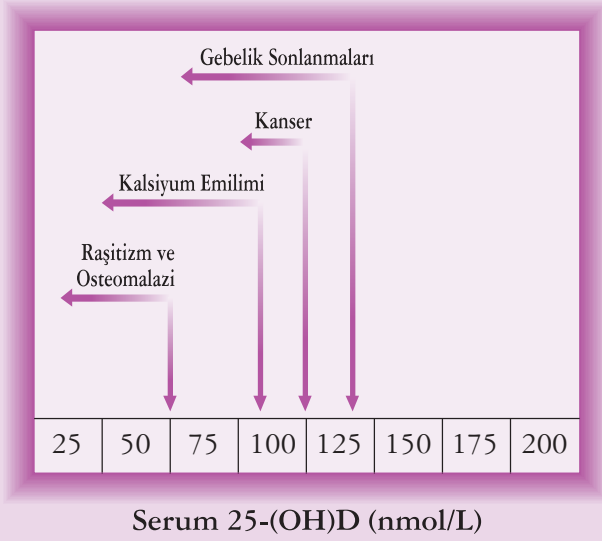
37.5 nmol/L ve üzerindeki değerler, klinik açıdan raşitizm ve osteomalazi için bir



Şekil 1. Vitamin D eksikliğinde etkili mekanizmalar ve ilişkili rahatsızlıklar
(Robert P. Heaney, Clin Lab Int Vol 34; 2010)

Vitamin D'ye cevap hem bireyler hem de dokular arasında farklılıklar gösterir. Oral alım (100,000 IU kolekalsiferol) veya deriden sentez yolu ile indüklenme sonrası serum 25-OH vitamin D düzeylerinde yaklaşık altı katlık bir değişkenlik görülmektedir. Serumdaki 25-OH vitamin D'yi bağlayan DBP alellerinin vitamin D'ye afinitelerinin farklı olmaları bu değişkenliğin bir nedeni olabilir. Bunun haricinde 25-hidroksilaz geninin metilasyonundaki farklılıklar vitamin D'nin 25-OH vitamin D'ye dönüşüm miktarını etkileyebilmektedir. Aynı düzeyde serum 25-OH vitamin D'ye karşı dokular

problem oluşturmamakla birlikte, bu düzey uzun bir süre çoğu laboratuvar tarafından normal referans aralığının alt sınırı olarak kabul edilmiştir. Ancak, kalsifiye olmamış kemik dokularından yapılan biyopsilerden elde edilen sınırlı sayıda sonuçlarda, 37.5 nmol/L'lik vitamin D düzeylerinde de mevsimsel değişkenliğe bağlı olarak osteoid doku kalınlaşmasında farklılıklar görülmüş ve bu değerlerde mineralizasyon bozuklukları olabileceği öne sürülmüştür. Günümüzde bazı laboratuvarlar raşitizm ve osteomalazi açısından 50 nmol/L değerini referans aralığın alt sınırı olarak kabul etmektedirler. (Şekil 2).



Şekil 2. Çeşitli rahatsızlıklarda öngörülen serum 25-(OH)D cut-off değerleri (Robert P. Heaney, *Clin Lab Int Vol 34; 2010*)

25-OH vitamin D, böbreklerde 1,25-(OH)₂ vitamin D'ye dönüşerek bağırsaktan kalsiyum emilimine yardımcı olur. Ancak besinsel osteomalazi olgularında görünüşte 1,25-(OH)₂ vitamin D düzeyi normal olmasına rağmen ciddi kalsiyum emilim bozuklukları görülmektedir. Dolayısıyla **hem 25-OH vitamin D hem de 1,25-(OH)₂ vitamin D'nin birlikte yeterli düzeyde bulunması çok önemlidir.** Vitamin D kalsiyum emilimine olanak sağlamakla birlikte tek başına yeterli değildir. Yeterli D vitamini düzeyleri sağlandıktan sonra serum 25-OH vitamin D düzeylerindeki artış kalsiyum emilimini artırmaz. Diyetle yeterli düzeyde kalsiyum alan bir bireyde kalsiyum emilimi 80 nmol/L düzeylerinde en etkin şekilde olmaktadır (Şekil 2).

Son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmadan elde edilen bilgiler serum 25-OH vitamin D düzeylerinin arttıkça kanser riskinin azaldığını göstermektedir. Randomize yapılan bir çalışmada kontrol grubunda serum 25-OH vitamin D düzeyleri 72 nmol/L olarak alınmıştır. 25-OH vitamin D takviyesi yapılan grupta ölçülen vitamin D düzeyi 96 nmol/L'dir. Kontrol grubuna göre bu grupta kanser olgularında 4 yıl boyunca %60 azalma olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak 72 nmol/L, kanser riskinin azalmasında yeterli değildir. 100 nmol/L'ye yakın değerlerde bu riskte ciddi azalma görülmektedir (Şekil 2).

Düşük vitamin D düzeyleri gebeliğin uygun olmayan koşullarda sonlanmasına yol açmaktadır. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada gebelere günde 4000 IU vitamin D3 verilerek serum 25-OH vitamin D düzeyleri 80 nmol/L'den 120 nmol/L'ye yükseltilmiştir. Bu grupta prematüre doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlıklı çocuklar v.b. risklerde yaklaşık %50 azalma saptanmıştır. Gebeliğin normal koşullarda sonlanması için 120 nmol/L veya üzerinde 25-OH vitamin D düzeylerine gereksinim vardır (Şekil 2).

Vitamin D düzeyleri yükseldikçe osteoporotik kırık riski de azalmaktadır. Vertebral kırıkları önlemek için 80 nmol/L, non-vertebral kırık riskini azaltmak için de 100 nmol/L üzerinde 25-OH vitamin D düzeylerine gereksinim vardır. 80 nmol/L altında kırıklar görülmektedir.

Artmış vitamin D düzeylerinde kan basıncında, periodontal hastalıklarda, düşük sıklığında ve glukoz toleransında anlamlı azalmalar görülmüştür.

50 nmol/L üzerinde giderek artan değerlerde raşitizm riski azalmaktadır. Kalsiyum emiliminin düzenlenmesi için 80 nmol/L optimal değerdir. Güneş ışınlarına yoğun maruz kalan kişilerde 120-180 nmol/L düzeylerinde D vitamini değerlerine rastlanmaktadır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, 80 nmol/L altındaki değerler yetersiz miktar olarak kabul edilmektedir (Sağlıklı kişilerde 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olması tercih edilmektedir). 80-120 nmol/L arasındaki değerler tam optimal koşulu sağlayamayabilir. 120 nmol/L gebeliğin normal şartlarda sonlanması için olması gereken en alt değer olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Wagner CL, Johnson D, Hulsey T, Ebeling M, Shary J, Smith P, Bivens B, Hollis B. Vitamin D supplementation during pregnancy Part 2 NICHD/CTSA Randomized Clinical Trial (RCT): Outcomes. E-PAS 2010: 1665.6. (Platform Presentation, PAS, Vancouver, May 2010)
2. Heaney RP. Defining deficiency of vitamin D. Clin Lab Int 2010; 34: 16-19.
3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staebelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. Arch Intern Med 2009; 169(6): 551-561.
4. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. Ann Epidemiol 2009; 19: 468-483.
5. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under varying input conditions. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1730-1737.
6. Ilahi M, Armas LAG, Heaney RP. The pharmacokinetics of a single large dose of vitamin D3. Am J Clin Nutr 2008; 87: 688-691.
7. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. Nutr Rev 2008; 66 (12): 710-720.
8. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. Am J Clin Nutr 2008; 88 (2): 520S-528S.
9. Need AG, Horowitz M, Morris HA, Moore R, Nordin C. Seasonal change in osteoid thickness and mineralization lag time in ambulant patients. J Bone Miner Res 2007; 22: 757-761.
10. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1586-1591.
11. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. JAMA 2005; 293 (18): 2257-2264.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Cad.
Gökfiliz İş Merkezi No: 11 Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (212) 217 41 41
Faks : (212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44 Kat: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (216) 369 17 67
Faks : (216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Cad. Santral Çıkmazı
Toprak Blokları A-Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (212) 570 88 60
Faks : (212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu
No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (212) 358 51 00
Faks : (212) 358 50 56

NIŞANTAŞI

Valikoncağı Cad. Çam Apt.
No: 161 Kat: 1
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (212) 233 22 95
Faks : (212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 4 Kat: 1
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (212) 287 43 00
Faks : (212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
No: 184/B
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (216) 411 31 66
Faks : (216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (212) 633 41 42
Faks : (212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2
34718 Acıbadem - İstanbul
Tel. : (216) 545 72 72
Faks : (216) 545 74 77

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad.
No: 21 Kat: 1
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (212) 662 99 77
Faks : (212) 662 68 00

ÇEKMEKÖY

Aydın Menderes Cad.
Carpe-Diem İş Merkezi Kat: 1
34782 Çekmeköy - İstanbul
Tel. : (216) 642 43 00
Faks : (216) 642 54 84

KEMERBURGAZ

İstanbul Cad.
Artell Forum Çarşısı No: 38/14
34075 Göktürk - Kemerburgaz - İstanbul
Tel. : (212) 322 68 22
Faks : (212) 322 68 28