

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREMENOPÖZAL VE POSTMENOPÖZAL
KADINLARDA VİTAMİN D, VİTAMİN B12 ve FOLİK
ASİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. SABİNA MURADOVA KOÇAK
UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2015

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREMENOPAZAL VE POSTMENOPAZAL
KADINLARDA VİTAMİN D, VİTAMİN B12 ve FOLİK
ASİT DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. SABİNA MURADOVA KOÇAK

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TUNCAY NAS

ANKARA
2015

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın hocam; Prof. Dr. Tuncay NAS'a,

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Anıl ONAN'a,

Tez hazırlama aşamasında tecrübesi ile bana her zaman yardımcı olan, her zaman bilgisine başvurabildiğim değerli ağabeyim öğretim görevlisi Op. Dr. İsmail Güler'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan tüm saygı değer hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım kader ortaklarım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, ameliyathane personeli ve diğer klinik personellerine,

Hayatımın her döneminde bana her zaman en büyük desteği sağlayan, yanımda olan sevgili babama ve sevgili anneme ve ablama, her konuda bana destek ve yardımcı olan eşim Op. Dr. Özgür KOÇAK'a

teşekkür ederim.

Dr. Sabina MURADOVA KOÇAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Vitamin D	5
2.1.1. Tanım ve Önemi.....	5
2.1.2. Vitamin D Metabolizması.....	7
2.1.3. Vitamin D Eksikliği Nedenleri	8
2.1.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi	8
2.1.5. D Vitamini Fizyolojisi	9
2.1.6. D vitamini İhtiyaçları	10
2.1.7. Vitamin D'nin Fonksiyonları	11
2.2. Vitamin B12.....	15
2.2.1. Tanım ve Önemi.....	15
2.2.2. Vitamin B12 Metabolizması	18
2.2.3. Vitamin B 12 Eksikliğinin Nedenleri	19
2.2.4. Vitamin B12 Durumunun Değerlendirilmesi.....	19
2.2.5. Vitamin B12 Fizyolojisi.....	20
2.2.6. Vitamin B12 İhtiyaçları	21
2.3.Folik Asit	23
2.3.1. Tanım ve Önemi.....	23
2.3.2. Folik Asit Metabolizması ve Fizyolojisi	23
2.3.3. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri	24

2.3.4. Folik Asit Durumunun Değerlendirilmesi	25
2.3.5. Folik Asit İhtiyaçları	26
3. MATERYAL ve METOT	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR.....	48
8. ÖZET	64
9. ABSTRACT.....	66

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Homosisteinden metionin sentezi.....	17
Şekil 2. Metil malonil KoA'dan Süksinil KoA sentezi.....	17
Şekil 3. Grupların Vitamin B12 ve Vitamin D, Değerlerinin şematik gösterimi.	37

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu.....	9
Tablo 2. Vitamin B12 için önerilen günlük alım miktarları	22
Tablo 3. Yaşa ve fizyolojik duruma göre günlük alınması gereken folik asit miktarı ...	27
Tablo 4. Gruplarının; VKİ, Menarş Yaşı, Sigara ve Alkol Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.....	30
Tablo 5. Grupların Çalışma Hayatına Göre Sosyal Statülerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 6. Grupların Başvuru Nedenlerine Göre Dağılımı	32
Tablo 7. Grupların Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı	33
Tablo 8. Grupların Geçirmiş Oldukları Cerrahiye Göre Dağılımı	34
Tablo 9. Grupların Almış Oldukları Medikal Tedaviye Göre Dağılımı	35
Tablo 10. Grupların Vitamin D, Vitamin B12, Folik Asit düzeylerinin karşılaştırılması	36
Tablo 11. Grupların Vitamin D Eksikliği, Vitamin B12 Eksikliği, Folik Asit Eksikliği açısından karşılaştırılması	38
Tablo 12. Grupların Total Kolesterol, LDL, HDL, TG, Ca, Fosfor, FSH, LH, E ₂ , TSH, T ₃ , T ₄ , PTH düzeylerinin karşılaştırılması.....	39

KISALTMALAR

25(OH)D	:25 - hidroksivitamin D
Ca	:Kalsiyum
DBP	:D vitamini Bağlayan Protein
DHC	:7 Dehidrokolesterol
DM	:Diabetes mellitus
DNA	:Deoksiribonükleik asit
E₂	:Estradiol
IF	:İntrensek Faktör
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
kg/m²	:Kilogram/metre kare
KOAH	:Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MeCbI	:Metilkobalamin
MMA	:Metilmalonik asit
ng/ml	:Nanogram/mililitre
NHANES	:Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubu
nmol/L	:Nanomol/litre
P	:Fosfor
pg/ml	:Pikogram/mililitre
PTH	:Parathormon
RNA	:Ribonükleik asit
SS	:Standart Sapma
T2DM	:Tip 2 diyabetes mellitus
TAH + BSO	:Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooforektomi
TAH	:Total Abdominal Histerektomi
TCII	:Transkobalamin - II

THF	:Tetrahidrofolat
THF	:Tetrahidrofolat
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
TNSA	:Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
T₃	:Triiodotironin
T₄	:Tiroksin
UV	:Ultraviole
VDR	:Vitamin D Reseptörü
VDYE	:Vitamin D Yanıt Elemanları
Vitamin D₂	:Ergokalsiferol
Vitamin D₃	:Kolekalsiferol

1. GİRİŞ

İnsanlarda biyolojik yaşı ilerlemesi ile birlikte bir dizi değişiklik meydana gelir. Kadınlarda biyolojik yaşı ilerlemesi yani yaşlanma ile menopo durumunu yakından ilişkilidir (1). Kadınlarda menopozla birlikte östrojenin üretimi azalır ve bu nedenle birçok metabolik değişiklik meydana gelir (2-4). Kemik mineral dansitesinde azalma, kilo alımı ve lipid profilindeki bozulma bu değişikliklerden bazılarıdır (5-8). Postmenopozal dönemde oluşan bu metabolik değişiklikler sıklıkla kadınların hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler (9). Fiziksel aktivite, lipid profili düzenlenmesi ve vücut kitle indeksinin kontrol altına alınması ile birlikte menopozun hayat kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri kısmen engellenebilir. İnsanlarda beslenme alışkanlığı ile fiziksel iyilik hali arasında direk ilişki olduğu gösterilmiştir (10). Yetersiz beslenme sonucu oluşan D vitamini, B12 vitamini ve folik asit eksikliği kadınlara birçok yolla olumsuz etki yaparak kadınların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Bu vitaminlerin vücutta başlıca etkileri ise özetle; D vitamininin insan vücudundaki en önemli görevi kalsiyum dengesini sağlamaktır. Bunu iki yolla yapar; ince bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır ve osteoklast matürasyonunu sağlayarak kemikten kalsiyum salınımını düzenler. Bu iki yolla serum kalsiyum seviyesini belirli aralıkta tutar. İnce bağırsaklardan fosfor emilimini de artırarak yeterli kalsiyum ile birlikte kemik mineralizasyonu için uygun ortamı sağlar. Vitamin D aynı zamanda; kas gücünün sağlanmasında, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında ve immün modülasyonda rol oynar (10, 11).

D vitamininin etkisi; sadece kalsiyum homeostazını düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı değildir, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-enflamatuar ve immün-modulatuar özellikleri de vardır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyinin kanser insidansını ve kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı, diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile birlikte olduğu bildirilmiştir (12, 13). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda; diyetle alınan yetersiz kalsiyum ve yetersiz D vitaminin kadınlarda kemik sağlığını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Vitamin D₂ (ergokalsiferol) büyük oranda diyetle alınmasına rağmen vitamin D₃ (kolekalsiferol) diyetle beraber, deride endojen 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınlar yardımıyla sentezlenir. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ karaciğerde hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D₂ ve 25-hidroksivitamin D₃ sentezlenir. 25(OH)D daha sonra böbrekte hidroksillenerek biyolojik aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D; *kalsitriol*) sentezlenir. Vitamin D'nin tespiti için; uzun ömürlü olması, günlük değişikliklerin çok az izlenmesi ve tespit edilebilir konsantrasyonda olması nedeniyle vitamin D'nin prekürsor inaktif formu olan 25(OH)D kullanılır.

Vitamin B12 sinir hücrelerinin normal aktivitesi ve DNA replikasyonu için gerekli, suda çözünen bir vitamindir. Siyanokobalamin olarak da bilinir. Vitamin B12 3 kısımdan oluşan bir moleküldür: a) Korin adı verilen 4 pürol halkasından oluşan çekirdek. b) Çekirdeğe bağlı nükleotid grubu. c) Çekirdekdeki kobalt atomuna bağlı grup (Bu gruplar değişken olup grup tipine bağlı olarak siyanokobalamin, hidroksikobalamin, deoksiadenozil kobalamin, metilkobalamin

oluşabilmektedir. En etkilisi siyanokobalamindir) (14). İnsanlarda, sadece iki enzimatik reaksiyon vitamin B12'ye bağımlıdır. Birinci reaksiyon, homosisteinin metionine dönüşümü. Bu reaksiyonda kofaktör olarak vitamin B12 (metilkobalamin) kullanılır. Verilen bu reaksiyonda vitamin B12 kullanıldığı için vitamin B12 eksikliğinde homosistein seviyesi artar (15). İkinci reaksiyon, metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümü. Bu işlemde kofaktör olarak vitamin B12 (adenozilkobalamin) kullanılır. Böylece vitamin B12 eksikliğinde serum metilmalonik asit seviyesi artar. Kanda biriken fazla miktardaki metilmalonik asit santral sinir sistemine, böbreğe ve kemik iliğine toksik etki gösterir. Santral sinir sistemine olan toksik etki nedeniyle nörolojik semptomlar, vitamin B12 eksikliği olan kişilerin %75 - 90'ında bulunur. Nörolojik semptomları bulunan hastaların %25 - 33'ünde tek klinik bulgu nöropatidir. Myelopati tek başına vakaların %12'sinde mevcut iken, kombine myelopati ve nöropati vakaların %41'inde mevcuttur. Bilateral serebral disfonksiyon, nörolojik semptomlu hastaların %8.1'inde bulunur. Kognitif sendromlar (demans, halüsinasyon, psikoz, paranoya, depresyon, şiddete meyil, kişilik değişiklikleri) sık değildir, fakat bu semptomların muhtemel nedeni hemen daima vitamin B12 eksikliğine bağlanır. Vakaların % 0.5'inde görme bozukluğu vardır. Bu optik atrofi ve retrobulbar nörit ya da pseudotümör serebri ile ilgilidir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik komplikasyonların tedaviyi takiben düzelmesi, semptomların görülme süresine bağlıdır. Hematolojik bozukluklar; Vitamin B12 (metilkobalamin formu), DNA yapımında gerekli folatı üretir. Vitamin B12 yokluğunda folat tükenir ve DNA üretimi yavaşlar. RNA sadece hemoglobin

retiminde gereklidir. RNA, DNA gibi timidine ihtiyaç duymaz. Yetersiz folat alımında DNA sentezi azalır, bu yolla eritrositlerin üretimi azalmış olur. Bu makrositlerin oluşmasına neden olur. Makrositlerin yeterince birikmesi megaloblastik anemi ile sonuçlanır. Olguların %26'sında gastrointestinal semptomlar görülür. Vitamin B12 eksikliğinde dilde kızarıklık, stomatit, mukozal ülserasyon, iştah kaybı, gaz, konstipasyon yada diyare gibi semptomlar izlenebilir. İştah kaybı, aşırı gaz ve diyare gibi semptomlar gastroenterolojik hastalıklar nedeniyledir. Yaşlılarda görülen nedeni belirlenebilir demansın en sık nedeni vitamin B12 eksikliğidir (16).

Folat vücuttaki tüm hücrelerde değişik görevleri olan bir vitamindir. Folat vücutta homosisteinin azaltılmasında, eritrosit yapımında, protein metabolizmasında, hücre büyüme ve bölünmesinde, konjenital hastalıkların önlenmesinde aktif rol oynayan bir vitamindir (17). Folik asit ise folatın sentetik formu olup, kimyasal olarak sentezlenmektedir. Folik asit, fonksiyonlarını hidroksimetil ve formil gruplarını taşıyarak yürütür. Vücuttaki en önemli görevi, DNA sentezinde gerekli olan pürin ve timin sentezidir. Bu nedenle folik asit, B 12 vitaminin de etkili olduğu gibi DNA replikasyonu için gereklidir. Bu etki folik asidin büyümeyi hızlandırıcı etkisi olarak bilinmektedir. Ağır eksikliğinde; ishal, kilo kaybı, halsizlik, dilde ağrı, baş ağrısı, çarpıntı ve huzursuzluk görülür (18).

Bu çalışmanın amacı; kadınların menapoz ilişkili durumları ile vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi saptamak ve bunların olası sistemik etkilerini belirleyerek tedavilerine yardımcı olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

2.1.1. Tanım ve Önemi

Vitaminler genel olarak vücutta yapılmayan, dışarıdan alınması gereken ve enzim tepkimelerinde yardımcı rol oynayan bileşiklerdir. İnsanlar için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Bu vitaminlerden biri de vitamin D'dir (19). Vitamin D diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenebilir (20).

Vitamin D, vücutta sentezlenebildiği için diğer vitaminlerden farklı olarak hormon olarak da kabul edilmektedir. Vücutta vitamin D'nin ön ürünleri ciltte sentezlenir ve bu sentezlenen formlar, karaciğer ve böbrekte ayrı ayrı iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif formuna dönüştürülür. Vitamin D'nin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (19).

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetteki bir vitamin eksikliği sonucunda, epifizleri kapanmamış kemiklerde mineralizasyon defekti ile karakterize bir hastalık olan riketsin ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir (21). 1923'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini saptamışlardır (22). Hess ve arkadaşları ise sıçanlara güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini

görmüşlerdir (23). Windous ve arkadaşları 1930'da Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D₂ ve vitamin D₃'e dönüştüğünü saptamışlardır (24).

D vitamini vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır:

1) Vitamin D₃ veya kolekalsiferol (güneş ışığı veya ultraviyole ışınlar etkisiyle deride sentezlenen şekli).

2) Vitamin D₂ veya ergokalsiferol (güneşe maruz kalan bitkilerle veya bitki içerikleri tarafından sentezlenen ve yiyeceklerle alınan şekli).

Pek çok omurgalı, vitamin D ihtiyacını yeterli güneş maruziyeti olduğu takdirde deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlar. Bu yüzden vitamin D gerçek bir vitamin değil bir prohormondur. D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin sabit değerlerde tutulmasında, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında rol oynar (25).

D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde osteoporozu ağırlaştırır ve ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açar (26). D vitamininin sağlıklı kemik gelişimini sağlamasının dışında, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (20).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) 2001-2006 yılları arası verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde genel popülasyonun sadece üçte ikisinde D vitamini yeterli seviyededir (26). Onüçüncü vitamin D çalışma raporuna göre Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır (27). 2010 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 4495 katılımcı ile yapılan bir araştırmada D vitamini eksikliği prevalansı genel popülasyonda %41.6 oranında saptanırken bu oran siyah ırkta %82.1'e kadar çıkmaktadır (28). On Avrupa ülkesinde 8532 postmenopozal kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada vitamin D eksikliğinin sıklığı %32,1 olarak bulunmuştur (29). Bu veriler vitamin D eksikliğinin aslında çok sık görülen bir sağlık problemi olduğu yolunda ip ucu vermektedir.

2.1.2. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D₃ ciltte sentezlenir. Vitamin D₂ ise bitkiler tarafından güneş ışınları yardımı ile sentezlenir (30). Ciltte sentezlenen vitamin D₃, gereksinimin %90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D₃ ve D₂ vitaminleri karaciğerde 25-hidroksi vitamin D₃ ve 25-hidroksi vitamin D₂'ye dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₃ ve 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentez edilen 25(OH)D vitamini, D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. DBP-25(OH)D vitamin kompleksi renal tübül hücrelerine girer ve burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi ile 1- α -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1-25(OH)₂D'ye dönüştürülür. Eğer 1-25(OH)₂D yeterli ise

25(OH)D'nin bir kısmı 24-25(OH)D'ye dönüştürülür. Bu metabolit daha az aktiftir ve kolayca katabolize edilebilir.

DBP; 25(OH)D, 1-25(OH)₂D ve 24-25(OH)D metabolitlerine yüksek afinite ile bağlanır ve yapısal olarak albümine benzer (30-32).

2.1.3. Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Çocuklar ve yetişkinler için vitaminin D'nin başlıca kaynağı, doğal güneş ışığı kullanılarak yapılan vitamin D sentezidir. Doğal gıdaların çok azında vitamin D bulunmaktadır ve çok az gıdada vitamin D takviyesi mevcuttur. Vitamin D eksikliğinin en önemli nedeni güneş ışığına yetersiz maruziyettir. 30 koruma faktörlü bir güneş kremi,% 95'den fazla oranda deride D vitamini sentezini azaltır (32).

2.1.4. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

Vitamin D'nin; serumda bulunan miktarının tespiti için doku vitamin durumunu en iyi gösteren gösterge olan serum 25(OH)D düzeyi kullanılır. Vitamin D'nin dolaşımdaki majör formu 25(OH)D₃'dür ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür (33–35). Serumda ölçülen 25(OH)D düzeyinin <20 ng/mL (50 nmol/L) olduğu haller, birçok uzman tarafından Vitamin D eksikliği olarak tanımlanır (Tablo 1). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda; vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml ve altında olması; vitamin D yetersizliği ise serum düzeyinin 21-32 ng/ml arasında olması

şeklinde tanımlanmaktadır. Vitamin D için yeterli düzey >32 ng/ml (80 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (36-38).

Tablo 1. Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu (42).

25(OH)D Vitamin (ng/ml)	25(OH)D Vitamini(nmol/L)	
≤ 20	≤ 50	Eksiklik
20 - 32	50 – 80	Yetersizlik
32 - 100	80 – 250	Yeterlilik
54 - 90	135 – 225	Güneşli ortam
≥ 100	≥ 250	Fazlalık
≥ 150	≥ 325	Zehirlenme

2.1.5. Vitamin D Fizyolojisi

Vitaminin D'nin en önemli metaboliti böbrek ve plasentada üretilen 1-25(OH)₂D'dir. Diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (19).

1-25(OH)₂ D vitamini, hedef dokulara DBP'ye bağlanarak taşınır. Plazmada bulunan DBP miktarı, D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP'nin %5'i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1-25(OH)₂D vitamininin yalnız %1'i dolaşımda serbest bulunur. Bu mekanizma, D vitamini intoksikasyonuna karşı koruyucudur (39). D vitamini etkisini, hedef hücrelerin sitoplazması ve nükleusu içinde

bulunan VDR (Vitamin D Reseptörü) aracılığıyla göstermektedir. VDR'ler bağırsak, kemik, böbrek, cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktif T ve B lenfositlerde bulunmaktadır (19, 40, 41).

2.1.6. Vitamin D İhtiyaçları

Vitamin D, yağda eriyen bir vitamindir ve yiyeceklerde çok az miktarda bulunur (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi). İhtiyacının büyük kısmı ciltte mor ötesi ışınların varlığında 7 dehidrokolesterolden sentezlenir. Bu nedenle yılın güneşli olduğu dönemlerinde bilinçli ve düzenli olarak güneşlenmek gereklidir (sağlıklı bir insan için haftada eller ve yüzler açıkken 2 saat güneşlenme yeterlidir). Sadece güneşlenme ile her yaşta D vitamini eksikliğinden korunmak mümkündür. Herhangibir nedenle güneşlenmek mümkün değilse diyet ile D vitamini almak gereklidir (19, 43- 45).

Vitamin D'nin kemik sağlığı ve bunun dışındaki diğer fonksiyonları için gerekli olan günlük optimal doz halen tartışmalıdır (19, 46 - 48).

Vitamin D desteği alan ve almayan gebeler karşılaştırıldığında, vitamin desteği almayan gebelerden doğan bebeklerde; intrauterin büyüme geriliğinin daha fazla olduğu, bu bebekler bir yaşına kadar takip edildiklerinde ise, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir (49).

2.1.7. Vitamin D'nin Fonksiyonları

2.1.7.1. Vitamin D'nin Kemik Metabolizmasındaki Etkileri

1. Vitamin D bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitel hücrelerinde reseptörüne bağlanan D vitamini, kalsiyum bağlayan proteinin sentezini arttırarak kalsiyumun aktif transportunu arttırır. Kalsiyum bağırsaklardan aktif transport dışında pasif difüzyon yoluyla da emilir. Aktif transportun aksine pasif transport için eşik değeri yoktur. Yeterli vitamin D varlığında diyetle alınan kalsiyumun %30-40'ı emilirken vitamin D yetersizliğinde diyetle alınan kalsiyumun %10 - 15'i emilir. Vitamin D bağırsaklardan fosfor emilimini de arttırır (30, 50-52).

2. Vitamin D kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Bunun için Parathormon (PTH) ile birlikte hareket eder (30, 52).

3. Vitamin D, böbreklerden kalsiyum emilimini arttırır. Distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun % 1'i emilir. Vitamin D, PTH ile birlikte distal tübül hücrelerine etki eder. Kalsiyum eksikliğinde ilk olarak vitamin D bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için vitamin D sentezini arttırır (30, 52).

2.1.7.2. Vitamin D'nin İmmünolojik Etkileri

Vitamin D'nin immün regülasyondaki önemi giderek daha fazla anlaşılmaktadır. 25(OH)D'nin 1 α -hidroksilasyonu; beyin, meme, kolon, prostat ve inflamasyon bölgesindeki immün sistem hücreleri gibi böbrek dışı birçok hücrede gerçekleşmektedir. Lokal olarak sentezlenen 25(OH)D, parakrin etkiyle immün cevabı düzenler. 25(OH)D, monositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve aktive T ve B hücreleri gibi immün sistem hücreleri dâhil çoğu hücre tipinde yer alan nükleer VDR'lere bağlanır (53).

2.1.7.3. Vitamin D'nin Kansere Üzerine Etkileri

Ekvatordan uzaklaştıkça, kanser riskinde ve insidansında artış gözlemlenmiştir (54). Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin, sağ kalımlarının daha da iyi olduğu gösterilmiştir (55). Kansere gelişme riskinin artmasının ve bu kanserlerin daha yüksek enlemlerde daha kötü prognoza sahip olmasının en olası açıklaması vitamin D eksikliğidir (56, 57). 1-25(OH)₂D'nin kansere karşı koruyucu etkisini, hem anti-proliferatif etkiyle hem de hücrelerin farklılaşmasını düzenleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Vitamin D aynı zamanda tümörün yayılımını kolaylaştıran telomeraz ekspresyonunu azaltır, apoptozisi artırır ve anjiyogenezi inhibe eder (58 - 60).

2.1.7.4. Vitamin D'nin tip 2 Diyabetes Mellitus (T2DM) üzerine etkisi

VDR, aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem

hücrelerinin yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (61, 62). Beta hücrelerinde vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin bulunur. Ortamda yeterli vitamin D var ise kalbindin sentezi yeterlidir ve kalbindin beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden korur (63). Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde Vitamin D desteği yapılırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (64). Vitamin D'nin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde, hem beta hücrelerine yönelik otoimmün hasarı ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olayları (insülitisi) hem de diyabeti azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (64, 65).

2.1.7.5. Vitamin D'nin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri

Vitamin D eksikliğinde, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir (66, 67). Bir çalışmada UV B (ultraviole B) ışınlarına 3 ay boyunca, haftada 3 kez maruz kalan hipertansiyon hastalarında 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık olarak %180 oranında artmış olduğu, sistolik ve diyastolik kan basıncında ise 6 mmHg düşüş olduğu gösterilmiştir (68). NHANES III çalışmasında 25(OH)D₃ düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, ortalama sistolik kan basıncının, serum 25(OH)D₃ düzeyleri en yüksek beşlik persantilde olanlarda, en düşük beşlik persantilde olanlara göre 3 mm daha düşük olduğu bildirilmiştir (69).

2.1.7.6. Vitamin D ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) İlişkisi

KOA ile vitamin D arasındaki ilişki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda özellikle vitamin D'nin aktif formu olan 1-25(OH)₂D vitamin eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalma, enflamasyonda artış ve immünitelerde azalma ile ilişki olduğu gösterilmiştir (70 - 72). Vitamin D; hücrelerin proliferasyonunda, farklılaşmasında ve apoptoziste rol almaktadır. Bunların dışında direkt veya indirekt olarak transforming growth faktör - beta, matriks metalloproteinaz (MMP) ve plazminojen aktivatör sistemlerini kontrol ederek özellikle akciğer ve deri dokusu gibi belirli kemik dışı dokularda ekstraselüler matriks dengesini düzenlemektedir (73). MMP-9'un KOA'lı hastaların balgamında arttığı tespit edilmiştir ve KOA gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (74). Aynı zamanda vitamin D'nin, keratinositlerde TNF alfa kaynaklı MMP-9 up-regülasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Vitamin D eksikliğinin ise MMP-9 kaynaklı akciğer parankim harabiyetine neden olduğu düşünülmektedir (75).

2.1.7.6. Vitamin D ve Alerji İlişkisi

Pek çok geniş çaplı kohort çalışmalarında infantil dönemde vitamin D takviyesi ile ileri dönemde alerji ve astım gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır (76). Bunlardan bir tanesi olan Finlandiya doğum kohort çalışmasında hayatın ilk yılında vitamin D takviyesi alanlar uzun dönem izlenmiş ve 31 yaşında vitamin D takviyesi alanlarda alerji ve astım görülme sıklığında azalma gözlenmiştir (77). Diğer bazı çalışmalarda gebeliği sırasında yüksek vitamin D takviyesi alan

annelerin çocuklarının üç yaşa geldiklerinde tekrarlayan hırıltı oranının daha az olduğu görülmüştür (78, 79). Bu sonuçlar vitamin D'nin verilme zamanının alerjik hastalık gelişimde önemli olabileceğini göstermektedir.

2.2. Vitamin B12

2.2.1. Tanım ve Önemi

B12 vitamini suda eriyen, 1355.42 Dalton molekül ağırlığında olan, başlıca mikroorganizmalar tarafından, farklı 20 enzimatik basamak sonunda sentezlenebilen, kırmızı renkli ve çeşitli türevleri bulunan bir vitamindir. Yapısında karmaşık korrin halkası ve merkezinde kobalt iyonu vardır. Tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip, en güçlü etkinliğe sahip vitamin olarak kabul edilir (80, 81).

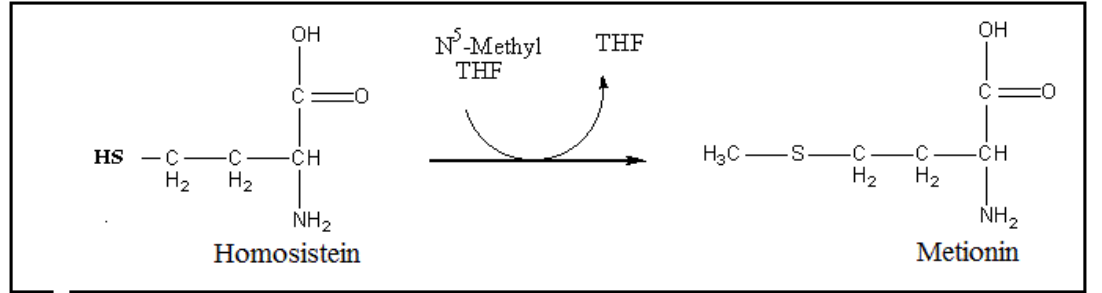
B12 vitamini 3 bölümden oluşur:

1) Korrin Halka Yapısı: Bir adet kobalt (Co) atomu ve onu çevreleyen indirgenmiş 4 adet pirol halkasından oluşur ve vitaminin çekirdek kısmıdır. Korrin adı verilen bu yapı, hemoglobinin porfirin halka yapısına benzemektedir. Hemoglobinde merkezde yer alan demir yerine, B12 vitamininde kobalt vardır (81).

2. İkinci kısım, nükleotid grubudur. Bu grup tipik bir nükleotid değildir ve N-glikozidik bağı ile riboza bağlanmış bazik bir madde olarak 5,6-dimetilbenzimidazol içerir (81).

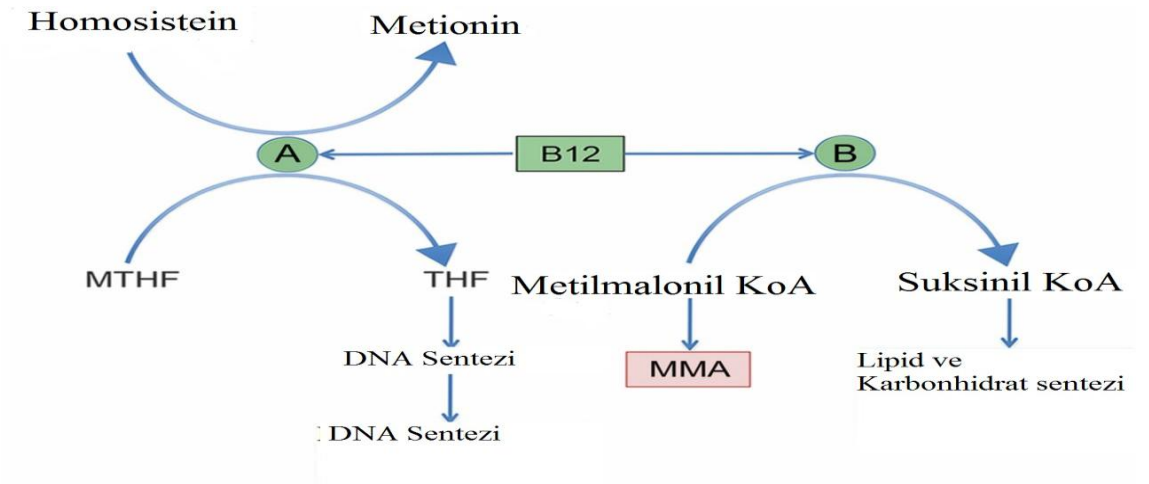
3. Düzlemin ufak ek (R) grubu: Vitamin etkisi için, bu son grup şart olmamakla beraber, B12 vitamininin isimlendirilmesi bu gruba göre yapılmaktadır. Bu gruptan yoksun olan kısma, kobalaminler adı verilir. Bu sözcük giderek artan bir şekilde B12 vitamini ile eş anlamlı kullanılmaktadır (81). Bu son ek kısma göre B12 vitamini dört gruba ayrılır (81): a) Siyanokobalamin (CNCbI) R grubu olarak siyanür (CN) içerir. Stabil bir bileşik olduğundan ilaç olarak kullanılır ve B12 vitamininin ticari preparatıdır. b) Hidroksikobalamin (OHCbI) R grubu olarak hidroksil (OH) içerir. Vücutta en fazla bulunan B12 vitamin türevidir. Fakat ilaç olarak kullanıldığında, transkobalamin–hidroksikobalamin (TC-OHCbI) kompleksine karşı antikor geliştiği gösterilmiştir. Aktif koenzim türlerinin prekürsörüdür. c) Adenozilkobalamin (AdoCbI) R grubu olarak 5'deoksiadenozil içerir. Hücrelerde aktif koenzim fonksiyonu görür. d) Metilkobalamin (MeCbI) R grubu olarak metil (CH₃) içerir. İnsan plazmasındaki B12 vitamininin %70'i MeCbI şeklindedir (81 - 83).

Memeli dokularında vitamin B12'nin kullanıldığı iki reaksiyon vardır. İlk reaksiyon metilkobalamine ihtiyaç gösteren homosisteinden metionin sentezidir. Bu reaksiyonun özelliği yalnızca metilkobalamine değil, bir folat koenzimine, N⁵ - Metiltetrahidrofolata da ihtiyaç duymasındır (84).



Şekil 1. Homosisteinden metionin sentezi

İkinci reaksiyon propiyonat katabolizmasında metilmalonil KoA'nın süksinil KoA'ya dönüşümüdür. Bu reaksiyonda 5-deoksiadenilaz kobalamine ihtiyaç duyar.



Şekil 2. Metil malonil KoA'dan Süksinil KoA sentezi

B12 eksikliğinde DNA ve miyelin sentezinde bozukluk görülür. Tetrahidrofolatın (THF) eksikliği de direkt olarak DNA sentezini yavaşlatır. B12'nin THF'nin oluşumunda etkin olduğu kadar folatın hücre içi transportunda ve folatın poliglutamat koenzim formuna geçişinde de etkin olduğu sanılmaktadır

(85). Vitamin B12'nin eksikliği, metilmolanil KoA mutaz reaksiyonunda da problemlere neden olur ve miyelin sentezinde bozukluk yaratır.

2.2.2. Vitamin B12 Metabolizması

Vitamin B12'nin emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar rol oynar. İnce bağırsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsek faktör gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarda vitamin B12'nin absorpsiyonu bu yolla gerçekleşir (86). Gastrik sindirim sırasında yiyeceklerdeki kobalamin serbestleşir ve gastrik R proteini ile stabil bir kompleks oluşturulur, bu kompleks duodenumda sindirilir. Serbestlenen kobalamin intrinsek faktöre bağlanır. Kobalamin-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Distal ileuma geldiğinde mukoza yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanan kobalamin-IF kompleksi emilir. Reseptöre bağlanan kobalamin-IF kompleksi ince bağırsak mukoza hücrelerine alındığında kobalamin, IF'den serbestleşir ve diğer bir taşıyıcı protein olan transkobalamin II'ye (TK-II) transfer edilir. TKII-kobalamin kompleksi dolaşıma salınır, hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından alınır. Normalde 2 mg kobalamin karaciğerde, diğer 2 mg kobalamin ise vücudun diğer yerlerinde depolanır. Kobalamin eksikliği geliştiğinde vücudun ihtiyacı olan vitamin B12, 3 - 6 yıl depolardan karşılanabilir (87).

Dolaşımdaki vitamin B12'nin %90'ı taşıyıcı proteinlere bağlıdır ve üç çeşit vitamin B12 taşıyıcı plazma protein tanımlanmıştır. (88).

2.2.3. Vitamin B 12 Eksikliğinin Nedenleri (89)

B12 vitamin eksikliğinin nedenleri:

1. Diyetle yetersiz alım: a) Vejeteryan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri. b) Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi.

2. Kobalamin emiliminde bozukluk: a) İntrinsek faktör eksikliği (Konjenital intrinsek faktör eksikliği, İF mutasyonu), pernisiyöz anemi, otoimmün poli endokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi, gastrik mukozal hastalıklar.

b) İnce bağırsaklardan emilimin bozulması (ileal rezeksiyon veya hastalık, kör bağırsak sendromu, parazitler, malabsorpsiyon, kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund - Grasbeck sendromu).

3. Kobalaminin metabolik bozuklukları.

4.Transport bozuklukları - Transkobalamin eksikliği.

2.2.4. Vitamin B12 Durumunun Değerlendirilmesi

Kobalamin eksikliği direk düşük serum kobalamin seviyesi ile saptanır. Kullanılan metod ve laboratuara bağlı olarak serum ve plazma vitamin B12 düzeyi değişebilir. Genellikle normal serum değerleri 200 - 900 pg/ml'dir. 80 - 100 pg/ml altındaki seviyeler hemen daima B12 vitamin eksikliğini gösterir. Megaloblastik anemi olan hastada B12 vitamini düzeyi genellikle 100 pg/ml'den düşüktür. B12 vitamin düzeyi 100 pg/ml'den daha düşük olan hastaların ancak

%20 - 30'da kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler bulunmuştur. Serum kobalamin seviyesi, hepatik kobalamin rezervini yansıtmaktadır. Megaloblastik anemili hastalarda serum folat seviyesinin normal veya artmış bulunması kobalamin yetersizliğini düşündüren güçlü bir kanıttır (81, 89-91).

Hastaların bir kısmında (%5'inde), anemi ve serum kobalamin seviyesinde düşüklük olmadan fonksiyonel kobalamin eksikliği gelişebilir. Kobalamin yetersizliğinin tanısı fonksiyonel kobalamin yetersizliğinin kanıtı olan artmış serum MMA (Metilmalonik asit) ve total homosistein seviyeleri ile doğrulanabilir. B12 vitamin emilimi olmayan hastalarda, total serum kobalamin düzeyi azalmadan önce, kobalamin bağlayan TCII seviyelerinde azalma görülür. Azalmış TCII - Cb kompleksi, B12 vitamininin emilim yetersizliğinin bir işareti olabilir (89). TCII - Cb kompleksi kan dolaşımında bulunan ve B12 vitaminini temsil eden total kobalamin plazma düzeyinin yaklaşık % 6-25'lik bir fraksiyonudur. Bu kompleks vitamin B12 nin hücrelere transportunu sağlar ve bundan dolayı aktif B12 olarak da adlandırılır. Dolaşımda B12 dengesinin negatife dönüşmesinden etkilenen ilk parametrenin TCII - Cb kompleksi olduğu düşünülmektedir. RIA yöntemi ile yapılan bu test henüz yaygın rutin kullanımda değildir ve araştırma aşamasındadır (92).

2.2.5. Vitamin B12 Fizyolojisi

B12 vitamininin en önemli fonksiyonu, hücrelerin bölünmesi ve çoğalması için gerekli olan DNA sentezini sağlamaktır. B12 vitamin eksikliğine en duyarlı olan hücreler çoğalma hızının en yüksek olduğu hematopoetik ve gastrointestinal

sistem hücreleridir. B12 vitamini hematopoetik hücrelerin ve bağırsak epitel hücrelerinin normal şekilde çoğalması, gelişmesi ve bölünmesi için gereklidir. B12 vitamini THF üretimi için de gereklidir. THF ve türevleri DNA sentezi için gereklidir. İkinci önemli etkisi santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamaktır.

Folik asitin etkin formu olan THF hücre içinde sentez edilen THF türevleri DNA sentezi, pürin ve pirimidin sentezi için gerekli olan tek karbon taşıma fonksiyonunu gerçekleştirir. Bu türevlerin sentezi B12 vitamininin aktif koenzim şekli olan MeCbI aracılığı ile yapılır. Metiltetrahidrofolatın tek karbon donörü olan diğer türevlere, dönüşebilmesi için önce metil grubunu kaybederek tetrahidrofolat haline getirilmesi gerekir. Bu olay homosisteininin metionine dönüştürülmesi olayına bağlı olarak gerçekleşir. Bu reaksiyona metionin sentez reaksiyonu adı verilir. Folat kofaktörleri belirli bir düzene göre (folat kofaktörleri siklusu) birbirlerine ve sonunda THF'a dönüşürler. Bu siklus ile timidilat sentezi, pürin ve pirimidin bazlarının sentezi ve serinden glisin sentezi sağlanmış olur (81, 93 - 95).

2.2.6. Vitamin B12 İhtiyaçları

Dünya Sağlık Örgütü; normal yetişkinler için 1mcg/gün, emziren kadınlar için 1.3 mcg/gün, gebe kadınlar için 1.4 mcg/gün ve süt çocukları için 0.1 mcg/gün miktarında oral kobalamin alımını tavsiye ederken, birçok ülkede, yetişkinlerde, ortalama kobalamin alımının 1mcg/günden daha az olduğu tahmin edilmektedir (90). İnsan vücudundaki kobalaminin toplam miktarı, günlük

gereksinimi ile yakından ilişkilidir. Vücutta toplam B12 vitamin deposu, bireylerin çoğunda ortalama 1 - 4 mg'dır (83). Karaciğer tek başına yaklaşık 1600 mcg B12 vitamini ihtiva eder ve daha az oranda diğer dokularda da vitamin B12 depolanır. Vücuttaki kobalaminin günlük kaybı ise yaklaşık % 0.1'dir (96).

Tablo 2. Vitamin B12 için önerilen günlük alım miktarları (97).

	Yaş	mcg/gün
Süt çocuğu	0 - 6 ay	0,4
	7 - 12ay	0,5
Çocuk	1 - 3yaş	0,9
	4 - 8yaş	1,2
	9 - 13yaş	1,8
Adölesan	14 - 18yaş	2,4
Yetişkin	19 - 50yaş	2,4
	>50yaş	2,4
Gebelerde tüm yaşlarda		2,6
Emzirenlerde tüm yaşlarda		2,8

2.3.Folik Asit

2.3.1. Tanım ve Önemi

Kimyada “Pteroylmonoglutamik asit” adı verilen ve 551,40 dalton ağırlığında, suda çözünebilen, ısıya dayanıksız, sarımsı portakal renkli kristaller halinde bulunan bir amid türevidir. Yeşil yapraklı sebzelerde bol bulunduğu için Latince yaprak anlamına gelen “folium”dan türetilen folik asit adı verilmiştir. Folik asit yapısında bir pteridin halkası ve buna bağlı para-aminobenzoik asit vardır ve birlikte pteroik asidi oluştururlar. Pteroik aside glutamik asit grupları bağlandığında da folik asit sentezlenmiş olur (81, 98). Folik asitin en önemli görevi tek karbon transferi reaksiyonlarında koenzim rolü oynamasıdır. THF biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metionin, glisin, kolin ve pürin nükleotid sentezinde kullanılır (81, 98, 99).

2.3.2. Folik Asit Metabolizması ve Fizyolojisi

Folik asit iki farklı yolla DNA sentezinde rol oynar. DNA öncülerinden DNA sentezi, koenzim olarak folik asit gerektirir. Metionin sentezi için folat, S-adenozilmetionin sentezi için de metionin gereklidir. S-adenozilmetionin birçok biyokimyasal tepkimede metionin vericisi olarak rol oynar. Bunlar arasında DNA ve RNA'nın değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır. DNA metilasyonu kanserden korunma açısından önemlidir (98, 100). Bazı aminoasitlerin sentezinde de folik asit gereklidir. Homosisteinden metionin sentezi sırasında vitamin B 12'ye bağımlı bir enzim yanında kofaktör olarak folik asit de kullanır. Bu nedenle

folik asit eksikliğinde metionin sentezi azalır ve homosistein birikir. Homosistein birikimi kalp hastalıkları açısından risk faktörüdür (98, 99). Homosistein nöron hücrelerine toksiktir (101). Vücutta yeterli miktarda folik asit ve dolayısıyla THF türevi koenzimler bulunmadığında, bundan en fazla etkilenen hücreler, bölünme ve yenilenme hızı en yüksek olanlardır. Bunlar arasında kemik iliğindeki normoblastlar, lökosit ve trombositlerin ana hücreleri ile sindirim kanalı epitel hücreleri sayılabilir(81, 102, 103).

2.3.3. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri

Günlük yıkım, idrar ve safra ile kayıpları karşılayabilmek için 50–100 µg/gün folik asit alınması gereklidir. Aksi takdirde dört ay içinde eksiklik bulguları ortaya çıkar.

Folik asit eksikliğinin nedenleri (32):

1. Yetersiz alım:

2. Emilim bozukluğu: a) Konjenital: İzole folik asit malabsorbsiyonu, çölyak. b) Edinsel: İdiyopatik steatore, tropikal sprue, gastrektomi, ince bağırsak divertikülleri, jejunal rezeksiyon, bölgesel ileit, Whipple hastalığı, Chron Hastalığı, intestinal lenfoma, geniş spektrumlu antibiyotikler, ilaçlarla ilişkili emilim bozukluğu (fenitoin, primidon, barbitüratlar, oral kontraseptifler, sikloserin, metformin, etanol).

3. Artmış gereksinim: a) Hızlı büyüme (prematürite, hamilelik gibi). b) Kronik hemolitik anemi, özellikle inefektif eritropoez (herediter sferositoz). c) Diseritropoetik anemiler. d) Malign hastalıklar (lenfoma, lösemi). e) Hipermetabolik durumlar (enfeksiyon, hipertiroidi). f) Deri hastalıkları (dermatitis herpetiformis, psöriasis, eksfoliyatif dermatit). g) Siroz. h) Kemik iliği nakli sonrası (kemik iliği ve epitel hücre yenilenmesi).

4. Folik asit metabolizmasına bağlı bozukluklar: a) Konjenital (metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği, glutamat formimino-transferaz eksikliği, dihidrofolat redüktaz eksikliği gibi). b) Edinsel (folik asit kullanımının bozulması), Folik asit antagonistleri (metotreksat, primetamin, trimetoprim gibi), B12 vitamini eksikliği, alkolizm, karaciğer hastalıkları.

5. Artmış atılım: a) Kronik diyaliz. b) Karaciğer hastalığı. c) B 12 vitamini eksikliği. d) Kalp hastalığı.

2.3.4. Folik Asit Durumunun Değerlendirilmesi

Folik asit eksikliğinde makrositik anemi görülür. Retikülosit sayısı düşüktür ve kanda megaloblastik morfoloji gösteren çekirdekli eritrositler görülür. Uzun süreli eksikliği olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni olabilir. Nötrofiller büyüktür ve bazıları hipersegmente çekirdek içerirler (3). Normal serum folik asit seviyesi 5–20 ng/ml iken, eksiklik durumlarında 3 ng/ml'nin altına iner. Serum folik asit seviyesi kişinin folik asit durumunu gösterirken dokulardaki folik asit deposunun yeterli olup olmadığını en iyi gösteren gösterge

eritrosit folik asit düzeyidir. Yeterli miktarda folik asit depolamış bir insanda normal eritrosit folik asit seviyesi 150–600 ng/ml kadardır. Eritrosit folik asit seviyesi 130 ng/ml altında olan bir insanda folik asit deposunun azaldığı söylenebilir (102). Eritroid hiperplazi nedeniyle kemik iliği hipersellülerdir. Bazı normal eritrosit öncüllerinin olmasına rağmen megaloblastik değişiklikler belirgindir. Hipersegmente megakaryositlerin yanında anormal nötrofilik formlar (dev metamiyelositler) bulunur (102).

2.3.5. Folik Asit İhtiyaçları

Folik asitin ısıya dayanıklılığı fazla değildir, havada durmakla da bozulabildiği için bayatlamış veya dondurulmuş besinlerdeki miktarı zamanla azalır. Buzdolabında saklanmazsa sebzelerdeki folik asitin %70'i 3 günde kendiliğinden, suda pişirmekle de %90'ı kaybolur (81, 96). Gebelik ve emzirme gibi durumlarda ihtiyaç birkaç kat artar. Homosisteinden metionin sentezi için gerekli bir enzim olan metilen THF redüktaz ile ilgili mutasyon taşıyan hastaların folik asit gereksinimi yüksek olabilir.

Yaşı ve fizyolojik duruma göre günlük alınması gereken folik asit miktarı

Tablo 3'te gösterilmiştir (97).

Tablo 3. Yaşı ve fizyolojik duruma göre günlük alınması gereken folik asit miktarı (97).

	Yaş	mcg/gün
Süt çocuğu	0 - 6 ay	65
	7 - 12ay	80
Çocuk	1 - 3yaş	150
	4 - 8yaş	200
	9 - 13yaş	300
Adölesan	14 - 18yaş	400
Yetişkin	>19	400
Gebeler		600
Emziren Anneler		500

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma; Haziran 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran ardışık 56 premenopoz ve 52 postmenopoz hasta prospektif incelenerek yapılmıştır. Çalışma tek merkez prospektif olarak planlanmış ve çalışma için Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından 15.01.2014 tarihinde 82/2014 sayılı karar numarası ile onam alınmıştır. Bu çalışmanın amacı; hastaların menopoz durumları ile Vitamin D, Vitamin B 12 ve folik asit düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamaktır. Çalışmaya dahil edilecek hastaların tamamına araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve hastalardan aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamının anamnezleri ayrıntılı olarak alınmış ve sistemik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurdıklarında; Vitamin D, serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri belirlenmiş ve diğer tüm bilgiler her hasta için ayrı ayrı olmak koşuluyla daha önceden hazırlanmış forma kaydedilmiştir. Çalışmaya 40 - 64 yaş arasında herhangi bir tedavi almayan hastalar dahil edilmiş ve hastalar premenopoz ve postmenopoz olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

Aşağıdaki kriterlere sahip olan hastalar çalışma dışı tutulmuştur.

- Daha önce herhangi bir nedenle sindirim sistemi operasyonu geçirmişler,
- Herhangi bir romatolojik ve ortopedik hastalığı olanlar,
- Bel fıtığı gibi kas iskelet şikayetlerine neden olabilecek hastalığı olanlar,

- Aşağıdaki hastalıklardan herhangi birinin tanısını alanlar; pernisiyöz anemi, çöliak hastalığı ve herhangi bir malabsorbsiyon hastalığı, miyeloproliferaf hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, osteoporoz, osteomalazi, sarkoidoz, lenfoma,
- Herhangi bir nedenle D vitamini, B 12 vitamini, folik asit tedavisi, kalsiyum veya magnezyum tedavisi alanlar.

Bu çalışmada, istatistiksel değerlendirme SPSS(Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gerek tanımsal istatistikler açısından gerekse de kıyassal değerlendirmelerin sunumunda; sürekli değişkenlerin (nicelik) değerlendirilmelerinde sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ SD (standart sapma) ile sunulmuştur. Olgu sayıları “n” ile gösterilmiştir. Gereğinde “maksimum” ve “minimum” değerler belirtilmiştir. Değerlendirilen adsal - nitel özellikler, başlıklara göre dağılımları frekanslarla gösteren kontenjans tabloları şeklinde verilmelerinin yanı sıra, küme toplamı içindeki % oranları gösteren tablolar şeklinde de sunulmaktadır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogorov - Smirnov analizi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizleri bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin analizleri ise Mann - Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare (χ^2) testi ve uygun verilerde Fisher kesin testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın yaş ortalaması 49.04 ± 5.94 (yaş), (40-64 yaş) olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar premenopozal ve postmenopozal olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve gruplar vitamin D, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Değerlendirmeler sonucunda, premenopozal grubun yaş ortalaması 45.43 ± 2.72 (yaş), (40- 51 yaş); postmenopozal grubun yaş ortalaması 52.92 ± 5.01 (yaş), (40- 64 yaş) olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen toplam 108 kadının 56'sı (%51.9) premenopoz, 52'si (%48.1) postmenopoz kadınlardan oluşmuştur.

Tablo 4. Gruplarının; VKİ, Menarş Yaşı, Sigara ve Alkol Kullanımı Açısından Karşılaştırılması.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
VKİ (kg/m ²)	29.02±4.21	29.21±5.34	0.254
Menarş Yaşı (y)	13.45±1.03	13.33±1.42	0.596
Menopoz Yaşı(y)		47.13±3.19	
Sigara Kullanan(n,%)	15, %26.78	6, %11.53	0.045
Alkol Kullanan(n,%)	2, %3.57	1, %1.96	0.528
SS: Standart sapma	VKİ: Vücut kitle indeksi Veriler: (Ortalama±SS)		

Gruplar vücut kitle indeksi ve menarş yaşı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından fark olmadığı ($p=0.254$), menarş yaşı açısından fark olmadığı ($p=0.596$) saptanmıştır. Postmenopozal gruptaki hastaların menopoza girme yaşı 47.13 ± 3.19 olarak hesaplanmıştır.

Gruplar sigara ve alkol kullanımı açısından karşılaştırıldığında; premenopoz grupta toplam 15 hasta (%26.78) sigara içmektedir. Postmenopoz grupta ise hastaların 6'sı (%11.53) sigara içmektedir. Premenopoz grubunda sigara içme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır. Her iki grup alkol tüketimi açısından karşılaştırıldığında premenopoz grupta sadece 2 hasta, postmenopoz grupta ise sadece 1 hasta alkol kullanmaktadır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Tablo 5. Grupların Çalışma Hayatına Göre Sosyal Statülerinin Karşılaştırılması.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
Çalışmıyor	42	43	0.357
Alt Düzey İşler	5	1	0.207
Orta Düzey İşler	5	7	0.546
Üst Düzey İşler	4	1	0.365
Toplam	56	52	-

Grupların Çalışma Hayatına Göre Sosyal Statülerinin Karşılaştırılması yapıldığında premenopoz grupta hastaların 42 tanesinin (%75), postmenopoz grupta ise hastaların 43 tanesinin (%82.7) çalışmadığı görülmüştür. Çalışan kadınlar arasında her iki grupta Alt düzey, orta düzey, yüksek düzey işlerde çalışma açısından fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Grupların Başvuru Nedenlerine Göre Dağılımı.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
Kontrol (n)	29	38	0.022
Pelvik Ağrı (n)	5	6	0.653
Sıcak Basmacı	1	-	-
Vajinal Kuruluk (n)	-	2	-
Halsizlik (n)	1	1	0.956
Anormal Vajinal Kanama (n)	20	4	0.000
Karın Şişliği (n)	-	1	
Toplam	56	52	-

Gruplar başvuru nedenlerine göre incelendiğinde; premenopoz grupta 29 hastanın (%51.8), postmenopoz grupta ise 38 hastanın (%73.1) başvuru nedeninin kontrol olduğu görülmüştür. Premenopoz grupta 2. sıklıkla başvuru nedeni anormal vajinal kanama (%35.7), postmenopoz grupta ise 2. Sıklıkla başvuru nedeni (%11.5) pelvik ağrıdır.

Tablo 7. Grupların Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
Hastalık Yok	37	26	0.091
HT	4	8	0.173
DM	3	1	0.344
Meme Ca	2	2	0.938
KAH	-	2	-
Tiroid Ca	-	1	-
Diğer	10	12	0.661
Toplam	56	52	-

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Gruplar eşlik eden hastalıklara göre karşılaştırılırsa; premenopoz grupta 37 hastanın (%66.1), postmenopoz grupta 26 hastanın (%50) eşlik eden ek bir hastalığı yoktur. Her iki grupta da en fazla görülen hastalık hipertansiyondur.

Tablo 8. Grupların Geçirmiş Oldukları Cerrahiye Göre Dağılımı.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
Operasyon Yok	32	25	0.345
TAH	2	2	0.938
TAH+BSO	1	5	0.076
Tiroidektomi	2	4	0.350
Sezaryen	8	2	0.061
Myomektomi	3	2	0.709
Ortopedik cer	-	1	-
Meme Ca	2	2	0.938
Kolesistektomi	2	3	0.587
Sistosel	-	1	-
Diğer	4	5	0.938
Toplam	56	52	-

TAH: Total Abdominal Histerektomi

BSO: Bilateral Salpingooforektomi

Gruplar geçirilmiş cerrahi operasyonlar açısından karşılaştırıldığında; premenopoz grupta toplam 14 (%25) hastanın jinekolojik cerrahi geçirdiği, postmenopoz grupta ise toplam 12 (%23.1) hastanın jinekolojik cerrahi geçirdiği izlenmiştir. Premenopoz grupta en sık cerrahi Sezaryen iken postmenopoz grupta ise TAH+BSO'dur.

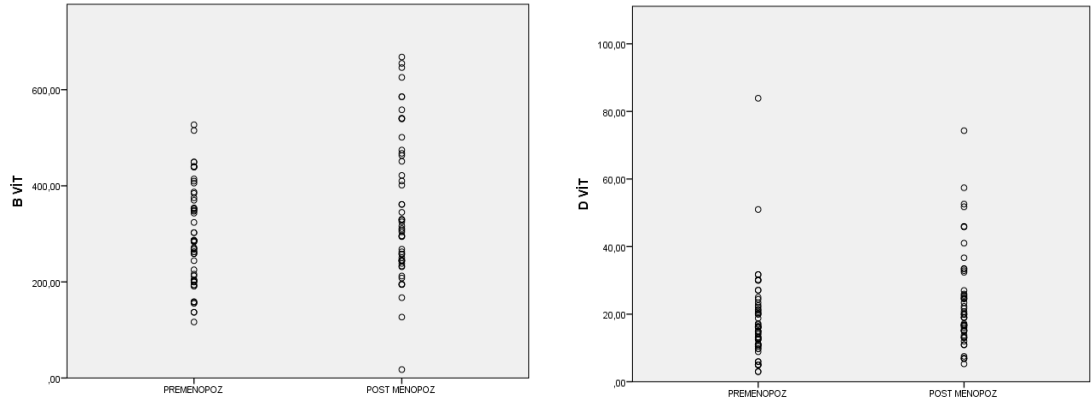
Tablo 9. Grupların Almış Oldukları Medikal Tedaviye Göre Dağılımı.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p değeri</i>
Yok	30	22	0.242
Astım	2	1	0.602
Hipertansiyon	4	8	0.173
Diyabet	3	1	0.345
Artrit	1	2	0.515
Depresyon	4	2	0.472
Behçet Hast	2	-	-
Aritmi	1	2	0.515
Diğer	9	14	0.168
Toplam	56	52	-

Gruplar hangi nedenle olursa olsun aldıkları medikal tedaviye göre karşılaştırıldığında; premenopoz grupta 30 (%53.6) hastanın postmenopoz grupta ise 22 (%42.3) hastanın hiç bir medikal tedaviye ihtiyaç duymadıkları görülmüştür. Her iki grupta da en fazla tedavi edilen hastalık hipertansiyondur.

Tablo 10. Grupların Vitamin D, Vitamin B12, Folik Asit düzeylerinin karşılaştırılması.

	Premenopoz (n =56)	Postmenopoz (n =52)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Vitamin D (ng/ml)	17,85±12,64 (3.00 - 83.90)	23.43±14.17 (5.28 - 74.30)	0.033
Vitamin B12 (pg/ml)	295.35±102.78 (116.50 - 527.00)	352.54±150.49 (17.50 -668.00)	0.007
Folik Asit (ng/ml)	13.41±8.10 (3.76 - 204.00)	10.56±3.04 (5.80 - 16.78)	0.435
Veriler: (Ortalama ± SS) (Min-Max)			



Şekil 3. Grupların Vitamin B12 ve Vitamin D, Değerlerinin şematik gösterimi

Gruplar; Vitamin D, Vitamin B12, Folik Asit ortalama düzeyleri açısından karşılaştırıldığında premenopoz grupta D vitamin düzeyinin (Ortalama±SS) $17,85 \pm 12,64$ olduğu postmenopoz grupta ise (Ortalama±SS) $23,43 \pm 14,17$ olduğu görülmüştür. Postmenopoz grupta ortalama vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir ($p=0.033$). Gruplar Vitamin B12 düzeyi açısından karşılaştırıldığında premenopoz grupta Vitamin B12 düzeyinin (Ortalama±SS) $295,35 \pm 102,78$ olduğu, postmenopoz grupta ise (Ortalama±SS) $352,54 \pm 150,49$ olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında postmenopozal grupta Vitamin B12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Folik asit düzeyi açısından grupların karşılaştırılmasında ise; premenopoz grupta folik asit düzeyinin (Ortalama±SS) $13,41 \pm 8,10$ olduğu, postmenopoz grupta ise (Ortalama±SS) $10,56 \pm 3,04$ olduğu gözlenmiştir. Her iki grup arasında ortalama folik asit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.435$).

Tablo 11. Grupların Vitamin D Eksikliği, Vitamin B12 Eksikliği, Folik Asit Eksikliği açısından karşılaştırılması.

Vitamin Eksikliği	Premenopoz (n =56) (Yüzde)	Postmenopoz (n =52) (Yüzde)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Vitamin D (≤ 20 ng/ml)	38(%67.9)	28(%53.8)	0.135
Vitamin B12 (≤ 100 pg/ml)	2(%3.6)	3(%5.7)	
Folik Asit (≤ 3 ng/ml)	-	-	

Gruplar Vitamin D için eksiklik düzeyi ≤ 20 ng/ml olarak alınır ve vitamin D eksikliği yönünden karşılaştırılırsa; vitamin D eksikliği açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 11). Vitamin B12 için eksiklik düzeyi ≤ 100 pg/ml olarak alınır her iki grup arasında vitamin B12 eksikliği açısından anlamlı bir fark yoktur. Folik Asit için eksiklik düzeyi ≤ 3 ng/ml olarak alınır her iki grupta da Folik asit eksikliği saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 12. Grupların Total Kolesterol, LDL, HDL, TG, Ca, Fosfor, FSH, LH, E₂, TSH, T₃, T₄, PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

	Premenopoz (n =56) (Ortalama±SS)	Postmenopoz (n =52) (Ortalama±SS)	<i>p değeri</i>
Total. Kolesterol	202.25±61.56	207.89±46.92	0.595
LDL	129.37±40.85	132.70±32.93	0.643
HDL	50.81±14.71	53.73±12.98	0.278
TG	172.80±91.31	141.87±70.25	0.052
Kalsiyum	9.53±0.80	9.54±0.41	0.935
Fosfor	3.58±1.25	3.50±0.44	0.643
FSH	9.05±6.23	68.69±33.14	0.000
LH	10.12±8.91	33.60±13.26	0.000
E ₂	138.90±98.22	11.31±9.02	0.000
TSH	8.38±33.76	2.04±1.22	0.179
T ₃	2.91±0.52	2.97±0.61	0.620
T ₄	3.22±14.80	1.22±0.21	0.335
PTH	42±19.08	51.38±23.71	0.036

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

TG: Triglicerit

FSH: Folikül Stimulan Hormon

LH: Lütenizan Hormon

E₂: Estradiol

T₃: triiyodotironin

T₄: Tiroksin

PTH:Parathormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

Gruplar; Total Kolesterol, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), Trigliserit (TG), Kalsiyum, Folikül Stimulan Hormon (FSH), Lütenizan Hormon (LH), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), Estradiol (E₂), triiyodotironin (T₃), Tiroksin (T₄), Parathormon (PTH) düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; PTH’de postmenopozal grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Gruplar arasında Total Kolesterol, LDL, HDL, TG, Kalsiyum, Fosfor, TSH, T₃, T₄, düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde ortalama insan ömrü giderek uzamaktadır; ortalama insan ömrünün uzamasıyla birlikte yaşlı popülasyonda ortaya çıkan sağlık sorunları da önem kazanmaktadır. Türkiyede ortalama yaşam süresi 2008 yılında 73.6 yıl iken; 2012 yılında artarak 75 yıla çıkmıştır (106).

Menopoz; gelişmiş ülkelerde daha ileri yaşlarda (Amerika’da 51, İtalya’da 48), gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşlarda (Mısır’da 46, İran’da 44) görülmektedir (107). Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA, 2008) verilerine göre, menopoz yaşı 49.0’dır (108). Menopoz yaşı; ırk, sosyoekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, fiziksel özellikler, alkol tüketimi, menarş yaşı veya son gebelik tarihinden etkilenmemektedir. Sadece sigara içmenin kesin biçimde folikül tüketimini hızlandırdığı için erken menopoza neden olduğu saptanmıştır (108, 109).

Çalışmamızda postmenopozal grupta hastaların menopoza girme yaşı 47.13 ± 3.19 olarak hesaplanmıştır ve Türkiye ortalaması olan 49.0 ile uyumludur (108).

Bir çok kadının menopoza bağlı semptomları son menstrüasyondan çok sonra görülebilir. Örneğin kadınlar sıcak basmasını menopozdan 4-10 yıl sonra yaşayabilirler (110-113). Bir çok kadın menopozla direkt ilişkilendirilemese de duygu durum bozuklukları da yaşar (114, 115). Menopoza bağlı semptomların hormon replasman ile, antidepresanlar ile, antikonvülsanlar ile tedavisi mümkün olabilir ama tüm bu tedavi yöntemlerinin belirgin yan etkileri vardır ve uzun dönem kullanımları sakıncalıdır (116-118). Bu tedavilerin kesilmesi ile semptomlar denovo olarak tekrar oluşabilir (119). Tüm bu nedenlerle menopozda izlenen semptomların gerçek nedenlerinin tespiti ve tedavisi büyük önem arz etmektedir.

Kalsiyum metabolizması ile ilgili yapılan bir çalışmada menopozda kalsiyum emiliminin azaldığı gösterilmiştir (120). Kalsiyum emiliminin azalmasının nedeni 25-hidroksi-vitamin D [25(OH)D]'nin azalması olabilir. Aslında menopoz sırasında görülen kas iskelet sistemi yakınmaları veya duyu durum bozukluklarının çok benzeri D vitamin eksikliğinde de izlenmektedir (121-122). Bu nedenle menopozda olası vitamin D eksikliğinin kendisi, bir takım semptomların nedeni olabilir veya bu semptomların daha ağır seyretmesine sebep olabilir. Meme kanseri nedeniyle aromataz inhibitörlerinin kullanıldığı orta yaşlı kadınlarda yapılan bir araştırmada vitamin D düzeyi 66 ng/mL'den daha fazla olan kadınlarda sıcak basma şikayetinin belirgin olarak daha az izlendiği gösterilmiştir. (123). Ratlar üzerinde yapılmış çalışmalarda Vitamin D'nin, termoregülasyonda ve sıcak basmasında etkin rolü olan serotoninin, yıkımını azalttığı gösterilmiştir (124). Östrojen D vitaminini aktif hale getiren enzimi indüklemektedir. Bu nedenle menopozda görülen östrojen eksikliğinin kendisi bile D vitamini yetersizliğinin nedeni olabilir (125-127). İlginç olarak 1407 postmenopozal kadının incelendiği ve postmenopozal semptomlarla vitamin D düzeyi arasında ilişkinin araştırıldığı bir araştırmada Vitamin D düzeyi ile semptomlar arasında bir ilişki bulunamamıştır (128).

Günümüzde Vitamin D eksikliği, dünyada görülen medikal durumların en yaygınıdır (129). Özellikle yaşlılarda güneşe yetersiz maruziyet, cildin vitamin D sentez kapasitesinin azalması ve diyetle yetersiz vitamin D alımı gibi nedenlerle vitamin D eksikliği gelişimi tetiklenebilir (129). Vitamin D eksikliği yüksek enlemlerdeki gelişmiş ülkelerin yaşlılarında, huzurevlerindeki yaşlılarda, geriatrik hastalarda ve kalça fraktürlü hastalarda sık görülmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda Vitamin D eksikliği için farklı eşik değerlerinin kullanılması vitamin D yetersizliği ve eksikliği prevalansının değerlendirilmesini güçleştirmektedir (130). Bulunulan coğrafi konum, mevsim, ırk, yaş, diyetle alınan miktar, eksiklik ve yetersizlik tanımlamasında kullanılan değerlere bağlı olarak yaşlılardaki düşük serum vitamin D seviyelerinin prevalansı çeşitlilik göstermektedir (131- 133). Vitamin D eksikliği ve/veya yetersizliği prevalansı tanımlanan eşik değere bağlı olarak % 7- 80 arasında değişmektedir (134). Yapılan çalışmalarda huzurevinde

yaşayan yaşlılarda vitamin D eksikliği prevalansı toplumda yaşayan yaşlı bireylere göre daha yüksek olarak saptanmıştır (134-136). Papapetrou ve ark.'nın Yunanistan'da huzurevinde yaşayan 58 (ortalama yaş 83,5) ve toplumda yaşayan 48 (ortalama yaş 72) yaşındaki bireylerde 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 olarak tespit etmişlerdir (137). İngiltere'de Hirani ve ark.'nın 65 yaş ve üzeri 1297 (774 kadın, 523 erkek) kişiyi inceledikleri çalışmada huzurevlerinde yaşayanlarda vitamin D eksikliği prevalansını kadınlarda % 32,5, erkeklerde % 30,2 olarak bulmuşlardır (135). Lindenbaum ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1739 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada ortalama 25(OH)D düzeyi 19.7 ng/ml olarak hesaplanmıştır (139).

Çalışmamızda D vitamini düzeyi literatüre benzer olarak $20,53 \pm 13,62$ ng/ml saptanmıştır. Postmenopoz grupta ortalama vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir. Çalışmamızda D vitamin eksiklik düzeyi ≤ 20 ng/ml olarak alınmıştır ve premenopoz gruptaki hastaların 38 (%67.9)'inde, postmenopoz grupta ise hastaların 28 (%53.8)'inde D vitamin eksikliği saptanmıştır. Her iki grup D vitamini eksikliği açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların %66.1'inde D vitamin eksikliği saptanmıştır. Ülkemizde 14 - 44 yaş arası kadınlarda yapılan iki farklı çalışmada benzer sonuçlar bulunarak D vitamin yetersizliği, %44-100 arasında saptanmıştır (140-141) ve bu çalışmaların bir tanesinde D vitamini suplementasyonu önerilmiştir (141). Çalışmamızda bulunan % 66.1 gibi yüksek bir oranında D vitamini yetersizliği, toplumda vitamin D eksikliğinin çok yaygın olabileceğini işaret etmektedir. Bu nedenle hem premenopoz hem postmenopoz hastaların D vitamini suplementasyonu gerekliliği açısından, D vitamin eksikliğinin çok merkezli ve daha fazla kadın üzerinde araştırılması gerekmektedir. Her iki grup arasında D vitamin eksikliği açısından anlamlı fark olmamasının nedeni hem premenopozal grupta hem de postmenopozal grupta D vitamin eksikliğinin çok yüksek oranda saptanmış olması olabilir. PTH'de postmenopozal grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede

yüksektir. PTH plazma kalsiyum düzeylerini artırdığı için düşük kalsiyum düzeyi PTH sentezlenmesini uyarır. Yüksek kalsiyum düzeyi ile PTH sentezi inhibe olur. Ayrıca D vitamininin en aktif formu olan 1-25 dihidroksikolekalsiferol PTH sentezini inhibe eder. Postmenopozal kadınlarda azalan D vitamini ile birlikte kan kalsiyum konsantrasyonunun sağlanması için PTH sentezinin arttığı düşünülebilir. Her iki grup arasında kalsiyum düzeyleri benzerdir.

Yetişkinlerde normalde 2-3 mg vitamin B12 deposu vardır (142). Literatürde B12 vitamin eksikliği prevalansı %5 - 15 arasında değişmektedir (143 - 145). Anne - Mette Hvas ve ark.'ları 169 pg/ml altındaki düzeyleri B12 eksikliği olarak tanımlarken, 169-338 pg/ml değer aralığındaki B12 düzeylerinde homosistein-metionin döngüsünün iyi çalışmadığı (DNA sentezinde metillenmenin iyi olmadığı), metilmalonik asidürinin oluşabildiği bir “gri bölge” olduğunu ifade etmişler, ancak 338 pg/ml üstündeki B12 değerlerinin yeterli görülebileceğini bildirmişlerdir (146). Ülkemiz Doğu Anadolu Bölgesinde toplam 269 kişinin dahil edildiği Gündoğdu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği %8.2 kişide saptanmıştır (147). Çalışmamızda vitamin B12 için eksiklik düzeyi, hemen daima Vitamin B12 eksiklik düzeyi olarak tanımlanan ≤ 100 pg/ml olarak alınmış ve çalışmaya dahil edilen toplam 108 hastanın 5'inde (%4.6) vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Gruplar B12 vitamin düzeyi açısından karşılaştırıldığında postmenopozal grupta B12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. B12 vitamini için en iyi kaynak et, süt, balık, yumurta gibi hayvansal proteinlerdir. Bunların yeterince tüketilememesi, B12 vitamini eksikliği için önemli bir nedendir. Çalışmamızda kadınların sosyoekonomik düzeyleri ve beslenme durumunun sorgulanmaması önemli bir eksiklik olarak görülebilir.

Folik asit, ısı, ışık ve asit ortama duyarlı olup, pişirme ile de yakından ilişkilidir. Pişirme sırasında besinlerdeki folik asit miktarında bir miktar kayıp yaşanmaktadır ve kayıp oranı pişirme yöntemine göre değişmektedir (148). Ülkemizde besinlerle günde 350 mcg civarında folik asit alındığı hesaplanmakla beraber, folik asit kaybını ortalama % 30 olarak düşündüğümüzde günlük alınan

miktar 250 mcg civarına düşmektedir. Başka bir ifadeyle kadınlar günlük beslenmeleriyle yeterli düzeyde folik asit almamaktadır. Bu durum özellikle gebelik öncesi ve gebelikte daha da önem kazanmaktadır. Başta nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalığın önlenmesi amacıyla prekonsepsiyonel dönemde ve gebeliğin ilk 12 haftasında folik asit desteği önerilmektedir (149 - 152).

Folik asit, koyu yeşil yapraklı gıdalarda bolca bulunan ve suda eriyen B grubu bir vitamin olup hücre çoğalması ve hücrel canlılığın devamında; vücutta tek karbon transfer reaksiyonlarında, timidilat ve pürin bazlarının sentezinde ve histidin metabolizmasında görev yapmaktadır. Eksikliğinde megaloblastik anemi, nöral tüp defekti ve Homosistinemiye sekonder koroner kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar oluşabilmektedir. Folat içeren gıdaların tüketimi kolorektal kanser başta olmak üzere bazı diğer kanser türlerinin gelişimini önleyebilmektedir (153). Folik asit eksikliği insidansı; toplumdan topluma, yaş gruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına, cinsiyet ve ırklara göre farklılıklar gösterir. Dünyada bu konuda oldukça geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar ise oldukça sınırlı sayıdadır. Öner ve ark.ları 2004 yılında Edirne ilinde yaşayan adölesan kızlarda folik asit eksikliği ile ilgili prevalans araştırmaları yapmışlar. 12 - 17 yaş grubunda %16,3 (< 3ng/ml) oranında folik asit eksikliğini rapor etmişlerdir (154). K. Öncel ve ark'ları 2004 yılında Diyarbakır ilinde çocuklarda ve adölesanlarda folik asit düzeyleri ile ilgili araştırma yapmışlardır. 12 - 22 yaş grubunda %21,8 (<3 ng/ml) oranında folik asit eksikliğini rapor etmişlerdir. Kızlarda folik asit düzeyi ortalaması $5,80 \pm 2,10$ ng/ml olarak bulunmuştur (155). Gündoğdu ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaş ortalaması 69 olan 269 kişi incelenmiş ve bu hasta grubunda serum folik asit düzeyini %4.9 oranında normalden düşük bulmuşlardır (147).

Çalışmamızda folik asit eksiklik düzeyi <3 ng/ml olarak alınmıştır ve gruplar folik asit düzeyi açısından karşılaştırılmasında her iki grup arasında ortalama folik asit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hem

premenopozal grupta hemde postmenopozal grupta folik asit eksikliği saptanmamıştır.

Menopozla beraber kadınlarda; ortalama kolesterol düzeyi yükselir. HDL düzeyi düşer, LDL düzeyi ise artar (156). Çalışmamızda hem HDL düzeyinin hem de LDL düzeyinin ortalaması postmenopozal grupta daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. HDL düzeyinin postmenopozal grupta azalması gerekirken çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir yükselme saptanmıştır.

Premenopozal ve postmenopozal gruplar; total kolesterol, LDL, HDL, TG, Ca, fosfor, TSH, T₃, T₄, düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Bu çalışmada D vitamin eksikliği toplamda %66.1 oranında saptanmıştır. Bu kadar yüksek oranda D vitamin eksikliğinin saptanması ve D vitamini eksikliğinin kişide bir çok semptoma yol açması nedeniyle; özellikle duygu durum veya kas iskelet sistemi yakınmaları olan hastalarda D vitamin eksikliğinin olabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmamızda bulunan B12 vitamin eksikliği oranı literatürle benzerdir. İlginç olarak bu çalışmada; 108 hastanın hiç birinde folik asit eksikliği saptanmamıştır. Bu oran ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyuşmamaktadır. Çalışmamızda hiç bir hastada folik asit eksikliği saptanmamasının nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasının 49 olması olabilir. Bu konuda ülkemizde önceden yapılan araştırmalar daha küçük yaş ortalamasına sahip hasta grubunda yapılmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda;

1. Premenopoz gruptaki hastaların 38 (%67.9)'inde, postmenopoz grupta ise hastaların 28 (%53.8)'inde D vitamin eksikliği saptanmıştır. Her iki grup D vitamini eksikliği açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan 108 hastanın 66 (%66.1)'sında D vitamin eksikliği saptanmıştır. D vitamin eksikliği oranının bu kadar fazla saptanması klinisyen için ön tanıda hemen her zaman D vitamin eksikliğinin düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur.
2. Çalışmamızda; postmenopozal grupta premenopozal gruba göre Vitamin B12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen toplam 108 hastanın 5'inde (%4.6) vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Her ne kadar bu çalışmada herhangi bir nedenle vitamin takviyesi alan hastalar dışlansa da postmenopozal gruptaki hastaların hem öz bakımlarının hemde medikal takiplerinin daha düzenli olduğu düşünülebilir.
3. Grupların folik asit düzeyi açısından karşılaştırılmasında her iki grup arasında ortalama folik asit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hem premenopozal grupta, hemde postmenopozal grupta folik asit eksikliği saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmanın daha çok ileri yaşlı hasta grubunda yapılmış olması olabilir.
4. Premenopozal ve postmenopozal gruplar; total kolesterol, LDL, HDL, TG, Ca, fosfor, TSH, T₃, T₄, düzeyleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında hiç bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Menopoza giriş süreci ile beraber kadınlarda metabolik durum kadının aleyhine olacak şekilde bozulur. Östrojen etkisinde

olmayan kadında LDL kolesterol yükselir, HDL kolesterol düşer, Trigliserit yükselir. Çalışmamızda bu parametrelerde fark izlenmemesinin sebebi hasta sayısının az olması olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Dubnov G, Brzezinski A, Berry EM. Weight control and the management of obesity after menopause: the role of physical activity. *Maturitas* 2003;44:89-101.
2. Tremollieres FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in French women *Atherosclerosis* 1999;142:415-423.
3. Van Poppel M, N Brown W J. It's my hormones, doctor – does physical activity help with menopausal symptoms. *Menopause* 2008;15:78-85.
4. Thurston RC , Joffe H , Soares CN , Harlow BL . Physical activity and risk of vasomotor symptoms in women with and without a history of depression: results from the Harvard Study of Moods and Cycles. *Menopause* 2006;13: 553-560.
5. Thurston R C, Sowers M R , Chang Y. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2008;167:78-85.
6. Wiacek M, Hagner W, Zubrzycki IZ. Measures of menopause driven differences in levels of blood lipids, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in women aged 35 to 60 years: National Health and Nutrition Examination Survey III and National Health and Nutrition Examination Survey 1999– 2002 study. *Menopause* 2011;18:60-66.
7. Hagner W, Hagner - Derengowska M, Wiacek M, Zubrzycki IZ. Changes in level of VO₂max, blood lipids, and waist circumference in the response to

moderate endurance training as a function of ovarian aging. *Menopause* 2009;16:1009-13.

8. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle - aged healthy women. *Arch Intern Med* 1994;154:2349-55.
9. Matthews KA, Bromberger JT. Does the menopausal transition affect health - related quality of life. *Am J Med* 2005;118:25-36.
10. Ferrari CK. Functional foods and physical activities in health promotion of aging people. *Maturitas* 2007;58:327-39.
11. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19; 57(3): 266-81.
12. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutr J* 2010;9:65.
13. Vin Tangpricha MD. Vitamin D Deficiency and Related Disorders [serial online] 2014 Dec [cited 2015 Aug 19]. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/128762-overview>
14. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191-1198.
15. Anne-Lise Bjorke Monsen. Cobalamin status and its biochemical markers methylmalonic acid and homocysteine in different age groups from 4 days to 19 years. *Ped Clin Chem* 2003;49:12,2067-2075.
16. Nagga AK, Marcusson J. Associated physical disease in a demented population. *Aging (Milano)* 1998;10:440-444.

17. Dietary Guidelines for Americans, 2005. United States Department of Health and Human Services, United States Department of Agriculture [cited 2015 Aug 15]. Available from: URL: www.healthierus.gov/dietaryguidelines
18. Katherine Coffey-Vega, MD. Folic Acid Deficiency [serial online] 2013 Mar 22 [cited 2015 Aug 15]. Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/200184overview#a0104>
19. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri 15.ed. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 2004; 2060-2075.
20. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80:16,78-88.
21. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. Highlights 2004;12:19-23.
22. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J 1923;17:294-297.
23. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J Biol Chem 1922;12:77-81.
24. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D2. LJ Ann Chem 1932;492:226.
25. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi. Yandal uzmanlık tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi,2007.
26. Anne C, Clifford L. Johnson, David A. Lacher, Christine M. Pfeiffer, Rosemary L. Schleicher, and Christopher T. Sempos. Vitamin D Status: United States 2001-2006; NCHS Data Brief No:59 March 2011.

27. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 103(3–5): 204-205.
28. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; (1) : 48-54.
29. Bruyere O, Malaise O, Neuprez A, Collette J, Reginster JY. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1939-44.
30. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II. Pediatri Dergisi* 2007;28:225-234.
31. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003;1317-1323.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-30.
33. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572,191.
34. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689-1696,192.
35. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2): 73-78.
36. Holick MF. Vitamin D: a D - Lightful Health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66(102): 182-194,194.
37. Dong Y, Pollock N, Stallman - Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010; 125(6): 1104-1111,195.

38. Holick MF. The Dilemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clinical Chemistry* 2010; 56(5): 729-731.
39. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C.J. editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia:W.B. Saunders,2006;297-316.
40. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara:Hacettepe, 2002.
41. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2. 3. Baskı. Ankara:Güneş kitabevi,2012;2217-2219.
42. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.
43. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ*,2006;84:485-91,92.
44. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol*, 2006;92:26-32,93.
45. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10:94-111.
46. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1673-7.
47. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
48. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from experimental biology 2004 Symposium. Vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005;135:301-3.

49. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;1: 751-4,98.
50. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high- dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1752-8.
51. 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): 1678-88.
52. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS editors. *Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology*. 10 th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2003;1317-1323.
53. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response. The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;120:86-95.
54. Freedman DM, Looker AC, Chang SC. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in The United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1594-1602,227.
55. Lim HS, Roychoudhuri R, Peto J. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006;119:1530-1536.
56. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
57. Tavera- Mendoza LE, White JH. Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am* 2007;297:62-65,68-70,72.
58. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1420-1425.

59. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.
60. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708-711.
61. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90: 449- 452.
62. Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25- dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8:174-9.
63. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin -D control and insulin release. Evidence obtained from calbindin-D knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999;274:3434-9.
64. Gregory S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;52:1367-74.
65. Mathiue C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillion R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37:552-558.
66. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-94.
67. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2287-8.
68. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
69. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalance of cardiovascular factors and the serum levels of 1,25-hydroxyvitamin D₃ in the United States: data from the

third National Health and Nutrition Examination Surveys. Arch Intern Med 2007;167:1159-65.

70. Janssens W, MaThieu C, Boonen S, Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. In: L. Gerald, editor. A vicious circle in Vitamins and Hormones. NewYork: Academic Press,2011;86:379-399.
71. Litonjua A. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. Curr.Opin. Allergy Clin.Immunol 2007;9:202-207.
72. Kumar T, Sadoughi A, Kohn N, Miller R , Chandak T, and Talwar A. Vitamin D deficiency in advanced lung disease. Am.J.Respir. Crit.Care Med 2011; 183:2346.
73. Koli K, Keski Oja J. Vitamin D regulation of transforming growth factor - beta system in epithelial and fibroblastic cells–relationships to plasminogen activation. J Investig Dermatol Symp Proc 1996;1:33-38.
74. Culpitt SV, Rogers DF, Traves SL, Barnes PJ, Donnelly LE. Sputum matrix metalloproteases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Respir Med 2005;99:703-710.
75. Bahar Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNF alpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. J Cell Physiol 2010;222:729-737.
76. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17: 477-483.
77. Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. Vitamin D supplementation in infancy and the risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. Ann Am Acad Sci 2004;1037:84-95.
78. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 year of age. Am J Clin Nutr 2007;85:788–795.

79. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-859.
80. Coşkun T. B12 Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:2,419-433.
81. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji: Antianemik ilaçlar II: Megaloblastik anemilere karşı kullanılan ilaçlar. 8.basım. Ankara: Hacettepe,1998;1580-1588.
82. Herbert V. Vitamin B12: plant sources, requirementsa and assay. *Am J Clin Nutr* 1988;48:852-858.
83. Lee GR, Foerster J, Lukens J. Wintrobe's clinical Hematology: nutritional factors in the production and function of erythrocytes. 10th ed. Philadelphia, 1999;1:228-266.
84. Wintrobe M. Clinical Hematology: origin and development of blood cells. 8th ed. Philadelphia:Lea & Febiger,1981;137-141,587-590.
85. Perry, J. How Vitamin B12 Acts. *British. J. Haematol* 1981,487-491.
86. Dündar S. Megaloblastik anemiler. In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S, editörler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar 2. Baskı. Ankara:Güneş Kitabevi 2003;1795–1799.
87. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Section 2. Disorders of hematopoiesis 15th ed. New York:McGraw- Hill Companies 2003;674-680.
88. Linker CA. Blood. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 42nd ed. New York:McGraw-Hill Companies 2003;474-476.
89. Sonja AR, Paul MF, Kelley SS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001;138:10-17.

90. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, editors. Hematology of Infancy and Childhood. 15th ed. Philadelphia:W.B.Saunders Co,1998;385-415.
91. Willoughby MLN. Vitamin B12 deficiency. In: Willoughby MLN, editor. Pediatric Hematology Edinburg. US:Churchill Livingstone,1977;35-42.
92. Hvas AM, Nexø E. Holotranscobalamin: a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency. J Intern Med 2005;257:289-98.
93. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 9th ed. Philadelphia:W.B.Saunders Co,1996;845-847.
94. Scott JM, Weir DG. The methyl folate trap. Lancet,1981;337-340.
95. Murray RK, Granner DK, Mayes PA. Harper's Biochemistry, 24th ed. Appleton & Lange,2003;253:313-318.
96. Herbert V. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin B12 in humans. Am J Clin Nutr 1987;45:671.
97. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press,1998.
98. Coşkun T. Folik Asit. Katkı Dergisi. Ankara:Hacettepe Üniversitesi, 2003:489-98.
99. Reynolds E. Vitamin B 12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol 2006;5:949-60.
- 100.Laird PW. Cancer epigenetics. Hum Mol Genet 2005; 14(1): 65-76.
- 101.Zhang XM, Huang GW, Tian ZH, Ren DL, Wilson JX. Folate deficiency induces neural stem cell apoptosis by increasing homocysteine in vitro. J Clin Biochem Nutr 2009;45:14-9.
- 102.Wisniewska K, Wysocki J. The importance of folic acid in the primary prevention of congenital malformations. Arch Perinatal Med, 2008;14:32-40.

- 103.Esra H. Sayar. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde B12 vitamini, demir, folik asit eksikliğinin sıklığı ve maternal düzeylerle olan ilişkisi. Uzmanlık tezi. Edirne:Trakya Üniversitesi,2010.
- 104.Ohls RK, Christensen RD. Megaloblastic anemias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. USA: Elsevier Science, 2004;1611.
- 105.Lanzkowsky P. Megaloblastic anemia. Manuel of pediatric hematology and oncology. 4th ed. New York:Elsevier Academic Press,2005:47-70.
- 106.Beklenen Yaşam Süresi Vikipedi. [sited 2015 Sep 3]. Available from: URL: https://tr.wikipedia.org/wiki/Beklenen_yaşam_süresi
- 107.Amore M, Donato PD, Berti A, Palareti A, Chirico C, Papalini A, et al. Sexual And Psychological Symptoms In The Climacteric Years. Maturitas 2006;56:303-11.
- 108.Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü,2008:117.
- 109.Taşkın L. Kadın Hayatının Devreleri. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Ankara:Sistem Ofset,2009:451-464.
- 110.Simon JA, Reape KZ. Understanding the menopausal experiences of professional women. Menopause 2009;16:73-76.
- 111.Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005; 105(1): 1063-1073.
- 112.Freeman EW, Guthrie KA, Caan B. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:267-274.
- 113.Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause 2009;16:453-457.

- 114.Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-2244.
- 115.Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002;42:195-200.
- 116.Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative: randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- 117.Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. the Women's Health Initiative: randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- 118.Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
- 119.Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population based study. *Menopause* 2009;16:1213-1217.
- 120.Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989;4:469-475.
- 121.Arvid DS, Odean MJ, Dornfeld MP. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2009;15:203-212.
- 122.Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17:946-954.

- 123.Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:111-118.
- 124.Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *New York: Ann Acad Sci* 2006;1074:261-271.
- 125.Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.
- 126.Lansdowne AT, Provost SC. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology Berlin*,1998;135:319-323.
- 127.Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3:5-7.
- 128.Erin S. LeBlanc, MD, MPH; Manisha Desai, PhD; Nancy Perrin, PhD; Jean Wactawski-Wende, PhD; JoAnn E. Manson, MD, DrPH; Jane A. Cauley, et al. Vitamin D Levels and Menopause-Related Symptoms; *Menopause* 2014;21(11):1197-1203.
- 129.Lenders, C. M, Feldman, H. A, Von Scheven, E., Merewood, A., Sweeney, C., Wilson, D. M, Lee, P. D., Abrams, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 90:459-467.
- 130.Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2058-2065.
- 131.Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(3): 265-281.

- 132.Houston DK, Cesari M, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio D, Bartali B, et al. Association between vitamin D status and physical performance: the In Chianti study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(4):440-446.
- 133.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.
- 134.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.
- 135.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.
- 136.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.
- 137.Papapetrou PD, Triantafyllopoulou M, Korakovouni A. Severe vitamin D deficiency in the institutionalized elderly. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9): 784-787.
- 138.Wang T. J. et al. *Circulation* 2008 117 Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease; 503-511.
- 139.Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
- 140.Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J. Endocrinol Invest* 2000; 23:3: 173-177.

- 141.Güzel R, Kozanoğlu E, Güler - Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10:8:765-70.
- 142.Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34.
- 143.Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241-7.
- 144.Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34-41.
- 145.Loikas S, Koskinen, Irjala K, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population- based study. *Age Ageing* 2007;36:177-83.
- 146.Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.
- 147.Mehmet Gündoğdu, Hasan Kaya, Sait Keleş, Hüseyin Türker S. Başol Tekin, E. Akarsu; Yaşlı Hastalarda Vitamin B12 ve Folik Asit Eksikliği. *İç Hastalıkları Dergisi* 1998;3:5,153-156.
- 148.Baysal A. Beslenme. 7.baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınları 1997:93.
- 149.Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case- control study [serial online] 2007 Mar [cited 2015 Aug 15]; 334:464. Available from:
URL:<http://www.nci.nlm.nih.gov/pmc/article/pmc1808175>
- 150.National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Health Professionals Recommendations. Folic Acid. [serial online] 2012 Jan [cited 2015 Aug 15]; Available from:
URL:<https://cdc.gov/ncbddd/folicacid/recommendations.html>
- 151.Centers for Disease Control (CDC). Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects 1983- 1991. [serial online] 1991 Aug

[cited 2015 Aug 15]; 40(30): 513-6. Available from:

URL:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00014915.htm>

152. Food and Agriculture Organization. Human Vitamin and Mineral Requirements [serial online] WHO 2002 [cited 2015 Aug 15]; Available from:

URL: <http://www.fao.org/docrep/004/y2809e/2809e0a.htm>

153. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Folate and Disease Prevention [serial online] 2006 [cited 2015 Aug 15]; Available from: URL: www.gov.uk

154. Öner N, Aladağ N, Vatansever Ü. Edirne'de yaşayan adolesan kızlarda Folik Asit prevalansının araştırılması. VI. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kongresi 2004. Poster No:105. Kongre Kitabı 169.

155. Kahraman Öncel, M. Nuri Özbek, Hakan Onur, Murat Söker, Ali Ceylan. Diyarbakır: Dicle Tıp Dergisi 2006; 33(3): 163-169.

156. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 321:641,1989.

8. ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmanın amacı; kadınların menapoz durumları ile vitamin D, vitamin B12, folik asit düzeyleri arasındaki olası ilişki ve sistemik etkilerinin belirlenmesidir.

MATERYAL ve METOT:

Bu çalışma; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 56 premenopoz ve 52 postmenopoz hasta incelenerek yapılmıştır. Hastaların; Vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri belirlenmiş, diğer tüm bilgiler her hasta için ayrı olmak koşuluyla önceden hazırlanmış forma kaydedilmiştir. Çalışmaya 40 - 64 yaş arasında tedavi almayan hastalar dahil edilmiş ve premenopoz ve postmenopoz olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın; yaş ortalaması 49.0 ± 5.9 'dur. Premenopozal grubun yaş ortalaması 45.4 ± 2.7 (yaş); iken postmenopozal grubun yaş ortalaması 52.9 ± 5.0 'dır.

Postmenopoz grupta ortalama vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksektir. (Premenopoz grupta; 17.85 ± 12.64 olmasına karşın postmenopoz grupta 23.43 ± 14.17 , $p=0.033$).

Postmenopozal grupta Vitamin B12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (Premenopoz grupta; 295.35 ± 102.78 iken postmenopoz grupta 352.54 ± 150.49 , $p=0.007$).

Gruplar arasında folik asit düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların %66.1'inde D vitamini, %4.6'sında B12 vitamini eksikliği saptanmıştır. Her iki vitamin eksikliği yönünden; gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmada hiç bir hastada folik asit eksikliği saptanmamıştır.

SONUÇ:

D vitamini eksikliği oranının yüksek saptanması klinisyen için ön tanıda hemen her zaman D vitamin eksikliğinin düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Polikliniğe başvuran hastaların semptomlarının temel nedeni D vitamini eksikliği olabileceği gibi D vitamini eksikliği bu semptomların daha ağır seyretmesine de neden olabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: D Vitamini Eksikliği, Vitamin B12 Eksikliği, Folik Asit Eksikliği.

9. ABSTRACT

OBJECTIVE

The purpose of this study is to determine the possible relationship between serum vitamin D, vitamin B12, folic acid levels and menopausal status of women.

MATERIALS AND METHODS:

This study was conducted at Gazi University Faculty of Medicine Department of Gynecology and Obstetrics. Totaly 108 patients, 56 premenopausal and 52 postmenopausal women were prospectively included in this study. All data of each patient, was collected prospectively. Serum levels of vitamin D, vitamin B12 and folic acid were measured and compared between premenopausal and postmenopausal groups.

RESULTS:

The mean age of 108 patients was found to be 49.0 ± 5.9 . Mean age of premenopausal and postmenopausal groups were 45.4 ± 2.7 and 52.9 ± 5.0 respectively.

Vitamin D and Vitamin B12 levels were statistically significantly higher in postmenopausal group than premenopausal group. The rate of Vitamin D and Vitamin B12 deficiency was found to be 66.1% and 4.6% respectively. In this

study folic acid deficiency was not determined in any patient. However, there was no significant difference with regard to Vitamin D, Vitamin B12 and folic acid deficiency between groups. There was not a statistical difference by the means of serum folic acid levels between the two groups.

CONCLUSION:

In this study, the rate of Vitamin D deficiency was found to be higher than expected rates. For this reason the clinician should always consider vitamin D deficiency in related conditions.

KEY WORDS: Vitamin D deficiency, vitamin B12 deficiency, folic acid deficiency.