



BEZMÎ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**10-18 Yaş Arası Vitamin D Eksikliği Olan Hastaların
3 Aylık Vitamin D Ve Vitamin D + K Tedavisi Sonrası Kan Parametrelerinin
Retrospektif Olarak Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eser Tekin

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emel Torun

EYLÜL 2022



BEZMİ ALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**10-18 Yaş Arası Vitamin D Eksikliği Olan Hastaların
3 Aylık Vitamin D Ve Vitamin D + K Tedavisi Sonrası Kan Parametrelerinin
Retrospektif Olarak Karşılaştırılması**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eser Tekin

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Emel Torun

EYLÜL 2022

İÇİNDEKİLER

Önsöz	1
ÖZET.....	2
SUMMARY	4
GİRİŞ ve AMAÇ	6
1.GENEL BİLGİLER	6
1.1. D Vitamini	6
1.1.1.D Vitamini Metabolizması.....	7
1.1.1.1. D3 Vitamini (Kolekalsiferol)	9
1.1.1.2. D2 Vitamini (Ergokalsiferol)	10
1.1.2. D Vitamini Kaynakları.....	11
1.1.2.1.İnsan Vücudunda D Vitamini Biyosentezi.....	11
1.1.2.2. Besinlerle Alınan D Vitamini	11
1.1.2.3. Sentetik D vitamini preparatları	12
1.1.3. D Vitamininin sistemik etkileri.....	13
1.1.3.1. D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	14
1.1.3.2. D Vitamininin Diğer Dokular Üzerindeki Etkileri.....	14
1.1.4. D Vitamini Eksikliği	16
1.1.4.1. D Vitamini Düzeyi ve Ölçümü	19
1.1.4.2. D Vitamini Eksikliği Semptomları	19
1.1.4.3. Çocuklarda D Vitamini Eksikliği.....	20
Nutrisyonel D Vitamini eksikliği	20
Konjenital D Vitamini eksikliği	20
Sekonder D Vitamini eksikliği	20
D Vitamini-bağımlı rikets Tip 1	21
D Vitamini-bağımlı rikets Tip 2	21
Kronik böbrek yetmezliği.....	21
1.1.5. D Vitamini Profilaksisi ve Replasman Tedavisi.....	24
1.2. K Vitamini	24
1.2.1.K Vitamini Metabolizması.....	25
1.2.1.1. K1 Vitamini (Filokinon)	27
1.2.1.2. K2 Vitamini (Menakinon).....	28
1.2.1.3. K3 Vitamini (Menadion).....	29
1.2.2. K Vitamini Kaynakları- Vitamin K	29
1.2.2.1.Bağırsaklarda K Vitamini Biyosentezi	31

1.2.2.2. Sentetik K Vitamini Preparatları	31
1.2.3. K Vitamininin Sistemik Etkileri	32
1.2.3.1 K Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri	33
1.2.4. K Vitamini Eksikliği	35
1.2.4.1. K Vitamini Eksikliği Semptomları	36
1.2.5. K Vitamini Profilaksisi ve Replasman Tedavisi	36
1.3. D Vitamini, K Vitamini Etkileşimleri	37
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3. BULGULAR ve TARTIŞMA	38
D vitamini	40
Kalsiyum	42
Fosfor	44
Alkalen Fosfataz	46
Parathormon	47
B12	50
Demir	51
Total Demir Bağlama Kapasitesi	53
Lökosit	55
Platelet	57
Albümin	59
Hemoglobin	61
Hematokrit	63
Osteokalsin	65
4.SONUÇ ve ÖNERİLER	66
5.KAYNAKLAR	68



Önsöz

Bu çalışmanın her adımında bana yol gösteren, yardımcı olan kıymetli hocam Prof. Dr. Emel TORUN'a, asistanlık hayatım boyunca hiçbir konuda desteğini esirgemeyen saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a, bana çocuk kardiyolojiyi sevdiren ve akademik çalışmalarda her zaman bana destek olan Prof. Dr. Yılmaz YOZGAT'a, tez çalışmamın istatistikleri konusunda bilgisini ve desteğini esirgemeyen dostum Hüseyin SÜTLÜOĞLU'na hayatıma girdiği zamandan itibaren en zor zamanlarımda hep yanımda olan sevgili eşim Zeynep TEKİN'e, asistanlık hayatıma beraber başladığım eşkıdemim Çekdar Seyit Rıza TAŞ'a, beraber uyum içinde çalıştığımız her biriyle tanışmaktan memnuniyet duyduğum bütün çalışma arkadaşlarıma,engin bilgileriyle beni aydınlatan ve bana yol gösteren tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

10-18 Yaş Arası Vitamin D Eksikliği Olan Hastaların 3 Aylık Vitamin D Ve Vitamin D + K Tedavisi Sonrası Kan Parametrelerinin Retrospektif Olarak Karşılaştırılması

Giriş: D vitamini eksikliği, ülkemizde ve dünyada oldukça yaygın şekilde görülmektedir. Kemik ve iskelet sistemi sağlığında kilit rol oynayan bu vitaminin eksikliğin önlenmesi amacıyla sıklıkla çocuk ve yetişkinlere D vitamini takviyesi yapılmaktadır. Bu takviyenin etkisinin artırılması amacıyla, vitamin D'nin kemik metabolizmasına etkisini artırdığı düşünülen K vitamininin tedaviye eklenmesinin, D vitamini ve kemik metabolizması biyobelirteçlerindeki düzelmeye etkisi araştırılmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda D vitamini eksikliği olan 10-18 yaş arası çocuklarda D+K vitamini tedavisinin yalnız D vitamini tedavisine üstünlüğü araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran, D vitamini eksikliği saptanan 77 pediatrik hastanın verileri çalışmaya dahil edilmiştir. Çocuklardan 39 tanesine yalnızca D vitamini (günlük 1000 mg kolekalsiferol oral) tedavisi 3 ay boyunca verilmiş, 38 tanesi ise 3 ay boyunca D+K (günlük 1000 mg kolekalsiferol oral + 200 mg menakinon oral) vitamini tedavisi almıştır. Çalışmaya katılan çocukların tedavi öncesi kan parametreleri alınmış, tedavi bitiminde de bu parametreler tekrar edilmiştir.

Bulgular: İstatistiksel çalışmada (R v4.1.2 yazılım dilinde tidyv v1.1.4, dplyr v1.0.7, ggplot v2.3.3.5, tidyverse v1.3.1, fBasics v4021.92, rstatix v0.7.0 kütüphaneleri kullanılmıştır.) Yalnızca D vitamini tedavisi alan hastalar ile D+K vitamini tedavisi alan hasta grubunun serum D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, B12 vitamini, demir, total demir bağlama kapasitesi, lökosit, hemoglobin, hematokrit platelet, albümin ve osteokalsin düzeyleri incelenmiştir. İki grup arasında serum D vitamini düzeyi, serum kalsiyum düzeyi ve serum parathormon düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (sırasıyla $p=0.029$, $p=0.007$, $p=0.036$). D+K vitamini tedavisi alan grupta yalnızca D vitamini tedavisi alan gruba göre ortalama serum D vitamini düzeyi %19, serum Ca düzeyi %0.3 daha yüksek ölçülürken serum parathormon düzeyi %5.8 daha düşük görülmüştür. Kemik metabolizması biyobelirteçlerinden fosfor, alkalen fosfataz, osteokalsin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşmamıştır.

Sonuç: Çalışma sonucunda D vitaminiyle birlikte K vitamini kullanımının serum D vitamini düzeyini ve kemik metabolizması göstergelerini iyi yönde etkilediği grlmştr. Klinik kullanıma girmeden önce geniş rnekleme sahip randomize kontrollü alışmalar ve meta-analizlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, K vitamini, osteokalsin, parathormon, kalsiyum



SUMMARY

Retrospective Comparison of Blood Parameters of Patients aged 10-18 years with Vitamin D Deficiency After 3 Months of Vitamin D and Vitamin D + K Treatment

Introduction: Vitamin D deficiency is very common in our country and in the world. Treatment is often prescribed to children and adults in order to prevent the deficiency of this vitamin, which plays a key role in the health of the bone and skeletal system. In order to increase the effectiveness of this treatment, it was aimed to investigate the effect of adding vitamin K, which is also found to be effective on bone metabolism, on the improvement of vitamin D and bone metabolism biomarkers. In our study, the superiority of vitamin D + K treatment over vitamin D treatment alone was investigated in children aged 10-18 years with vitamin D deficiency.

Material and Methods: The data of 77 pediatric patients with vitamin D deficiency who applied to the Pediatrics Outpatient Clinic of Bezmi Alem Vakıf University Faculty of Medicine were included in the study. 39 of the children received only vitamin D (1000 mg daily cholecalciferol orally) treatment for 3 months, and 38 of them received vitamin D+K (1000 mg daily cholecalciferol oral + 200 mg menaquinone oral) treatment for 3 months. The blood parameters of the children participating in the study were taken before the treatment, and these parameters were repeated at the end of the treatment.

Results: In the statistical study (In Rv4.1.2 software language, tidyR, v.1.1.4, dplyr v.1.0.7, ggplot v2.3.3.5 tidyverse v.1.3.1 fBasics v402192, vstatix v.0.7.0 libraries are used.) serum vitamin D, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathormone, vitamin B12, iron, total iron binding capacity, leukocyte, hemoglobin, hematocrit, platelet, and albumin levels were investigated. A statistically significant difference was found between the mean serum vitamin D level, serum calcium level, and serum parathormone level of the patients receiving only vitamin D treatment and the patient group receiving vitamin D+K treatment. (respectively $p=0.029$, $p=0.007$, $p=0.036$) The mean serum vitamin D level was 19% and serum Ca level 0.3% higher in the group receiving vitamin D+K treatment compared to the group receiving only vitamin D treatment, while the serum parathormone level was as low as 5.8%. was seen low.

There was no statistically significant difference in the levels of phosphorus, alkaline phosphatase, and osteocalcin, which are biomarkers of bone metabolism.

Keywords: Vitamin D, Vitamin K, osteocalcin, parathormone, calcium



GİRİŞ ve AMAÇ

Koruyucu hekimliğin yapıtaşlarından biri olan vitaminler, vücutta pek çok düzenleyici göreve sahiptir. Bunlardan D vitamini temel olarak kemik ve kalsiyum metabolizması üzerinde etkiliyken, K vitamini koagülasyon mekanizmaları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak uzun yıllardır önleyici hekimlik uygulamalarında da kullanılan bu iki yağda çözünen ve vücutta depolanan vitaminin tüm fonksiyonları henüz aydınlatılmış değildir. Özellikle D vitamininin, kanser, metabolik rahatsızlıklar ve bağışıklık sistemi üzerinde etkisi üzerine yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Son yıllarda dünya genelinde yaşanan COVID-19 pandemisi sürecinde inflamatuvar olaylardaki ve immün sistem üzerindeki etkisi üzerinde durulmuştur. Büyük kemik fraktürleriyle birlikte ortaya çıkan pek çok komplikasyonun önlenmesi açısından kemik sağlığı konusunda önleyici hekimlik uygulamaları önem kazanmıştır. Ayrıca kemik mineralizasyonu ve büyümesinde çocukluk çağı kilit görev görmektedir. Bu sebeple çocuklarda D vitamini eksikliği görmezden gelinmemektedir. Ülkemizde de bu amaçla Sağlık bakanlığı tarafından 2005 yılından itibaren D Vitamini Eksikliğini Önleme ve Kontrol Programı başlatılmıştır. Bu amaçla son yıllarda kemik metabolizması üzerinde etkileri sıkça vurgulanmakta olan K vitamininin kemik sağlığı üzerindeki pozitif etkileri ve bu amaçla yürütülen D vitamini tedavilerinde ek olarak uygulanma potansiyeli çalışmamızın ana fikrini oluşturmuştur. Sıkça reçete edilen D vitamini preparatlarının yanında K vitamini takviyesi ile kemik sağlığında görülecek iyileşmeler, ileride bu hastalarda ortaya çıkabilecek komorbiditeleri ve bununla ilişkili ekonomik yükleri azaltabilecek, buna ek olarak da hasta konforuyla birlikte sağlık hizmet sunumunu pozitif yönde etkileyecektir.

Literatürde K vitamini ve D vitaminin kemik metabolizması üzerindeki ortak etkileri sıkça tartışılmasına rağmen çocuklar üzerinde yürütülen benzeri bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda D ve K vitamini birlikteliğinin tedavide yalnızca D vitamini takviyesine üstünlüğü araştırılmak istenmiştir.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. D Vitamini

Yağda çözünebilen bir vitamin ve hormonal aktivitesi sebebiyle bir hormon olarak kabul edilen D vitamini (kalsiferol), vücutta ana olarak kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) homeostazisinin, hücre proliferasyonunun ve diferansiyasyonunun düzenlenmesine ek

olarak pek çok önemli göreve sahiptir ve 500 milyon yıldır fitoplanktonlar tarafından üretilmesiyle bilinen en eski hormon olarak kabul edilmektedir.[1] 1922 yılında McCollum ve ark. tarafından D vitamini olarak isimlendirilmiştir [2,3]. İnsan vücudunda, deride güneş kaynaklı ultraviyole B (UVB, 290-320 nm) radyasyon maruziyeti ile başlayan reaksiyonlar sonrası Vitamin D₃ (kolekalsiferol) olarak sentezlenmektedir. Sentetik ve bitki kaynaklı formu olan Vitamin D₂ (ergokalsiferol) benzer şekilde UV kullanılarak üretilmekte ve diyet ile vücuda dışarıdan alınmaktadır. [4–6]

Günümüzde derinleşen D vitamini yetersizliği ve COVID-19 hastalığı tedavisinde umut vadettiği düşüncesi sonucu üstüne yapılan çalışma sayısı gün geçtikçe artmaktadır.[7–9] Kemik remodelingi ile olan temel bağı sebebiyle eksikliği çocuklarda rikets, yetişkinlerde ise osteomalaziye sebep olmaktadır.[5,6] İskelet dışı görevlere sahip olmasının yanında yapılan epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serum D vitamini düzeylerinin, pankreas, kolon, prostat kanserlerinin ve diğer kanser türlerinin sıklığını azalttığı öne sürülmektedir. [10–15,15–20]

1.1.1.D Vitamini Metabolizması

Hem D₃ hem de D₂ vitaminleri ilk olarak Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP) ile önce karaciğere getirilir [21]. D vitamini metabolizması için vücutta 3 temel enzimatik adım gereklidir. Bunlar 25-hidroksilasyon, 1 α -hidroksilasyon ve 24-hidroksilasyondur ve tüm bu adımlar sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından yürütülür. Bu enzimler hücrede hem endoplazmik retikulumda hem de mitokondride yer almaktadır. Endoplazmik retikulumda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı redüktaz elektron verici iken mitokondride ferrodoksin ve ferrodoksin redüktaz bu görevi yerine getirir [22–24].

Büyük kısmı karaciğerde gerçekleşen 25-hidroksilasyon aşaması için mitokondride bulunan tek 25-hidroksilaz enzimi safra üretimine de katılan CYP27A1'dir ve D₂ vitamini ile etkileşime girmeyerek yalnızca D₃ vitamininin 25-hidroksilasyonunda görev alabilir. Ancak mikrozomlarda bulunan CYP2R1 enzimi hem D₃ hem de D₂ vitaminini 25-hidroksile edebilir. Bu enzimler dışında vücudun farklı dokularında 25-hidroksilasyon yapan enzimler tanımlanmış olsa bile çoğunlukla CYP2R1 olmak üzere CYP27A1 ile birlikte 25-hidroksivitamin D (kalsidiol) üretiminin ana sorumlularıdır. Bu adım sonunda oluşan 25-hidroksivitamin D, vitaminin serumda ölçülen esas metabolitidir [22,25].

Kalsidiolün 1 α -hidroksilasyonu sonucu dolaşıma vitaminin biyolojik olarak en aktif formu olan ve hormonal etkilerini gösterdiği 1 α ,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) geçer. Kalsidiolün 1 α -hidroksilasyonu karaciğere benzer şekilde esas olarak böbrekte proksimal tübülde gerçekleşir. Ayrıca 25-hidroksilazların aksine 1 α -hidroksilasyon adımı için tek enzim, CYP27B1, tanımlanabilmiştir [26]. 1 α -hidroksilazlar üç hormon tarafından sıkı şekilde kontrol edilirler; paratiroid bezden salınan paratiroid hormon (PTH), osteositlerin ürettiği fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ve 1 α ,25-dihidroksivitamin D'nin (kalsitriol) kendisi. PTH enzimin aktivitesini stimüle ederken, FGF23 ve kalsitriol enzim aktivitesini inhibe etmektedir. Yüksek Ca seviyeleri CYP27B1 enzime PTH supresyonu ile etki eder. Yüksek P seviyesi ise FGF23 stimülasyonu ile enzime etki etmekle beraber bu iki iyon direk olarak da renal CYP27B1'e etki edebilir.[27]

Yine büyük kısmı böbrek proksimal tübülünde bulunan 24-hidroksilaz enzimi, CYP24A1, aracılığıyla vitaminin inaktivasyonu sağlanmaktadır. CYP24A1 serumdaki kalsidiol ve kalsitriolü hidroksile ederek sırasıyla 24,25-dihidroksivitamin D ve 1 α ,24,25-trihidroksivitamin D ye dönüştür. Kalsitriolün CYP24A1'e afinitesi daha yüksektir. Bu iki ürün biyolojik olarak inaktif kalsitroik aside dönüştürülerek atılmakta ve D vitamini inaktivasyonu tamamlanmaktadır. Böbrekteki CYP24A1 regülasyonu CYP27B1 enzim regülasyonunun neredeyse tam tersidir. PTH ve kalsitriol dominant olmak üzere FGF23, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), büyüme hormonu (GH) ve seks hormonları bu kontrolde rol alır. PTH, enzimin aktivitesini baskılayarak FGF23 ve kalsitriol enzimi güçlü şekilde indüklemektedir.[23,28–31]

Yukarıdakilere ek olarak paratiroid hücreleri, osteoblastlar, hepatosit-derive hücrelerinde (HepG2) bulunan 3-epimeraz enzimi D vitamini metabolitlerini C-3 hidroksi grubundaki A halkasında α oryantasyonunu β formasyonuna çevirerek 3-epi izomerlerine dönüştürmektedir. 3-epi izomerlerin Vitamin D reseptörüne (VDR) ve VBP'ye afinitesi daha düşüktür. Böylece bu metabolitlerin biyolojik ve transkripsiyonel aktiviteleri azalmaktadır. Normal likid kromatografi- kütle spektrofotografisi yöntemleri ile birbirinden ayıramayan izomerlerin incelenmesi için özel kromatografik yöntemler gereklidir [22].

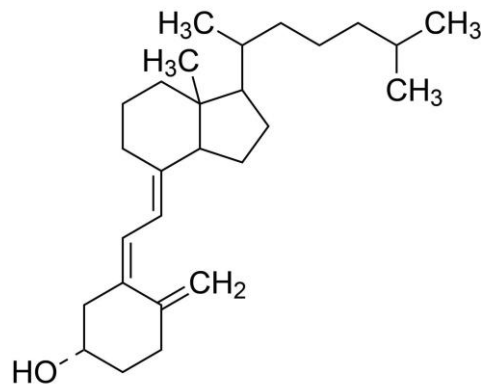
Yakın zamanda CYP11A1 (p450 yan zincir enzimi) enzimi ile yürütülen alternatif bir yolak keşfedilmiştir.[21,32–34] Deri ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokularda eksprese edilen bu enzim D vitamini 20-hidroksivitamin D, 22-hidroksivitamin D,

17-hidroksivitamin D gibi metabolitlerini ortaya çıkarır. Ardından bu metabolitler tekrar hidroksillenerek 20,23-dihidroksivitamin D, 20,22-dihidroksivitamin D, 17,20-dihidroksivitamin D, 17,20,23-trihidroksivitamin D ye dönüşür. Bu metabolitlerden ağırlıklı olarak oluşan 20-hidroksivitamin D CYP24A1 ve CYP27A1 enzimlerinin de substratlarıdır. Sonrasında 1- α hidroksilasyona da uğrayabilen bu substratlar bilinen yolağa katılabilirken aynı zamanda D vitaminin anti inflamatuvar, anti-proliferasyon ve diferansiyasyon etkilerini üstlenmektedir [35,36].

Özetle cilt veya gastrointestinal sistemden dolaşma giren D3 ve D2 vitamini önce karaciğerde 25-hidroksilasyon ile kalsidiol, ardından böbrekte 1 α -hidroksilasyon ile kalsitriol ve vücuttaki görevi tamamlandığında ise yine çoğunlukla böbrekte gerçekleşen 24-hidroksilasyon ile son ürün olan kalsitriol aside dönüşerek vücuttan atılırlar. Bu yolak vücuttaki pek çok diğer yolak gibi keskin sınırlar ile çizilmemiş durumdadır ve gün geçtikçe aydınlatılmaya devam etmektedir [32–34].

1.1.1.1. D3 Vitamini (Kolekalsiferol)

D₃ vitamini, molekül ağırlığı 384.6 da olan, moleküler formülü C₂₇H₄₄O, şeklinde gösterilen aktif D vitamini öncüsüdür. Bu organik bileşik, insan vücudunda ciltte UVB maruziyeti sonrası sentezlenmesinin yanında diyetle balık yağı ve sonradan eklenmiş ürünlerle gastrointestinal sistem yoluyla alınır.[37] Metabolizmasından D vitamini metabolizması başlığında bahsedilmiştir.

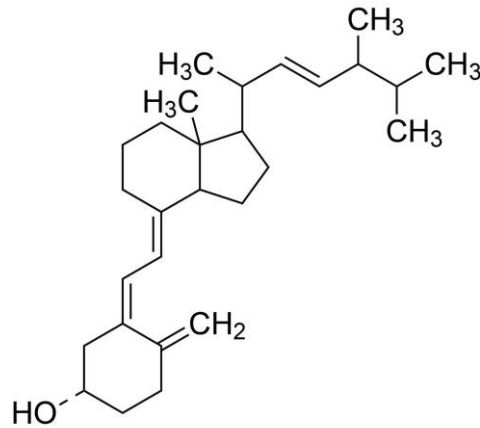


kolekalsiferol

Şekil 1.1: Kolekalsiferol kimyasal yapısı [38]

1.1.1.2. D2 Vitamini (Ergokalsiferol)

D₂ vitamini 396.6 da molekül ağırlığına sahip, C₂₈H₄₄O kimyasal formülü ile gösterilen aktif D vitamini öncüsüdür. İnsan vücudunda sentezlenemez. Bitki ve mantar kaynaklı üretiminde UVB kullanılır. Uzun yıllar D₃ vitamini ile eşdeğer olarak kabul görmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda D₃ vitamininin daha potent olduğu gösterilmiştir [39–41]. Buna rağmen 1920’li yıllarda başlayan sentetik D₂ vitamini ve bu vitaminin süt, tereyağı, margarin gibi ürünlere eklenmesi sonucu raşitizm Avrupa ve Amerika’da eradike edilmiştir. Hatta bu hazır gıdalara D vitamini eklenmesi sonucu hiperkalsemi salgınları görülmüş ve 1950’lerde bu ekleme işlemi Avrupa’da yasaklanmıştır [42,43].



ergokalsiferol

Şekil 1.2: Ergokalsiferol kimyasal [38]

Vitamin D₃ ve D₂’nin metabolizmaları vücutta her ne kadar birbirine benzese de birebir aynı değildir. Metabolizma başlığı altında anlatıldığı üzere 25-hidroksivitamin D ve 1 α ,25-dihidroksivitamin D başlıca böbrekte 24-hidroksilasyona uğramaktadır. Ancak 1 α ,24,25-trihidroksivitamin D₂ bu aşama sonrası deaktivasyona ilerlerken 1 α ,24,25-trihidroksivitamin D₃ ek olarak yan-zincir oksidasyonuna ihtiyaç duymaktadır [44]. Ayrıca 1 α ,24,25-trihidroksivitamin D₃, D vitamini reseptörüne (VDR) 1 α ,25-dihidroksivitamin D₃’e göre yaklaşık %40 daha fazla affinite göstererek

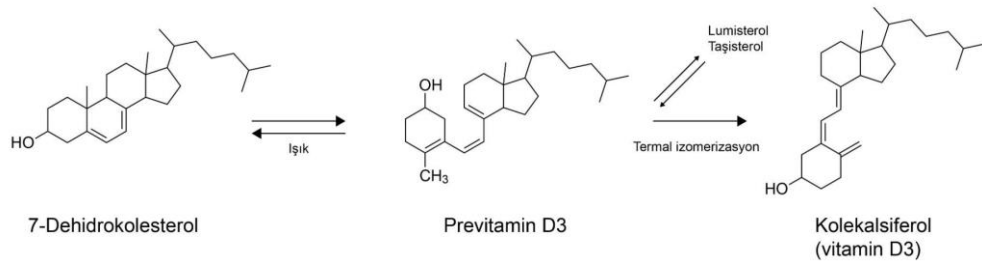
bağlanmakta ve biyolojik olarak aktif kalmaktadır [42]. Bu etki farkı sonucunda D2 vitamini vücuttan daha hızlı atılmaktadır ve hiperkalsemi oluşturma ihtimali daha düşük olarak değerlendirilmektedir.[44]

1.1.2. D Vitamini Kaynakları

D vitamininin birçok insanda major kaynağı cildin güneş maruziyeti ile üretilen internal D3 vitaminidir. Buna ek olarak diyetle de D vitamini alınmaktadır. Ancak oldukça az sayıda yiyecekte D vitamini doğal olarak bulunmaktadır. Bunlar temel olarak yağlı balık türleri (somon, sardalya, ton, mezgit vs.), yumurta sarısı, bazı bitki ve mantar türleridir. Ticari olarak satılan süt, peynir, tereyağı, margarin gibi ürünlere D vitamini sonradan eklenmektedir [4,45,46].

1.1.2.1. İnsan Vücudunda D Vitamini Biyosentezi

Derinin epidermis tabakasında kolesterol prekürsörlerinden 7-dehidrokolesterol (7-DHK) oldukça fazla miktarda birikir. 7-DHK güneşten gelen 290-320 nm dalgaboylu UV ışınlarına maruz kaldığında B halka yapısı kırılır ve previtamin D3 oluşur.[28,47]



Şekil 1.3: Ciltte D3 vitamini biyosentezi [5,28].

Ardından plazma membranında yağ asidi yan zincirleri ve polar baş grupları arasında termal izomerizasyon geçirerek D3 vitaminine dönüşür. Bu süre içerisinde previtamin D3 karanlıkta geri dönüşebileceği taşisterol ve lumisterole de dönüşebilir. Bu sebeple fazla güneş ışığına maruziyet ile D vitamini intoksikasyonu görülmez [28,48,49].

1.1.2.2. Besinlerle Alınan D Vitamini

D vitamini kaynakları başlığında bahsedildiği üzere D vitamini birçok besinde doğal olarak bulunmamaktadır. Raşitizmin eradike edilmesi sürecinde besinlere sıkça eklenen D2 vitamini, artık D3 vitamini kadar potent kabul edilmemektedir. Bu sebeple son yıllarda piyasada satılan multivitaminlerde ve besinlere sonradan eklenen D vitaminlerinde D3 tercih edilmeye başlanmıştır [42].

Tablo 1.1: D vitamini kaynakları[50]

Balık Yağı	~400–1000 IU/5gr vitamin D3
Yumurta Sarısı	~20 IU/tane vitamin D3 veya D2
Uskumru (konserve)	~250 IU/100 gr vitamin D3
Somon (konserve)	~300–600 IU/100 gr vitamin D3
Somon (taze)	~100–250 IU/100 gr vitamin D3, vitamin D2
Sardalya (konserve)	~300 IU/100 gr vitamin D3
Şitake mantarı (taze)	~100 IU/100 gr vitamin D2
Şitake mantarı (güneşte kurutulmuş)	~1600 IU/100 gr vitamin D2
Güneş ışığı / UVB radyasyon	~20,000 IU /1 minimal eritem dozu (mayo ile)
Ton balığı (konserve)	236 IU/100 gr vitamin D3

1.1.2.3. Sentetik D vitamini preparatları

Dünya genelinde üretilen başlıca D vitamini preparatları ve ülkemizdeki piyasa isimleri aşağıda sıralanmıştır.

1. Vitamin D3; dünya genelinde D vitamini eksikliğinde ve bununla ilişkili hastalıkları önlemek için kullanılır. (Devit-3 {Deva}, Kalsiyum ile birlikte; Calcimax D3 {Basel}, Cal-D-Vita {Bayer}, Fosfokalsiyum {Münir Şahin})
2. Vitamin D2; dünya genelinde D vitamini eksikliğinde ve bununla ilişkili hastalıkları önlemek için kullanılır. (Calcidine {Biofarma})
3. Kalsidiol (25-hidroksivitamin D3); kronik hipokalsemi, renal osteodistrofi, rikets tedavisinde kullanılır. (Viterol-D3 {Berat Baran İlaç})
4. Kalsitriol (1 α ,25-dihidroksivitamin D3); renal osteodistrofi, osteoporoz ve psöriyaziste kullanılır. (Calcijex {Abbott}, Osteo-D {Med-İlaç}, Rocatrol {Roche})
5. Kalsipotriol (22-ene-26,27-dehidro-1 α ,25-dihidroksivitamin D3); psöriyazsite kullanılır. (Psorcutan {Abdi İbrahim})

6. Dokserkalsiferol (1α -hidroksivitamin D2); sekonder hiperparatiroidizmde kullanılır.
7. Alfakalsidol (1α -hidroksivitamin D3); renal osteodistrofi, sekonder hiperparatiroidizm, osteoporoz ve ricketste kullanılır. (Alpha D3 {Med-İlaç}, One-Alpha {Abdi İbrahim})
8. Takalsitol ($1\alpha,24$ -dihidroksivitamin D3); psöriyaziste kullanılır.
9. Parikalsitol (19-nor- $1\alpha,25$ -hidroksivitamin D2) sekonder hiperparatiroidizmde kullanılır. (Zempar {Abbott})
10. Oksakalsitriol (22-oxa- $1\alpha,25$ -dihidroksivitamin D3); Japonya’da sekonder hipoparatiroidizm ve psöriyaziste kullanılmaktadır.
11. Falekalsitriol ($1\alpha,25$ -dihidroksi-26,27-F₆-vitamin D3); Japonya’da sekonder hiperparatiroidizmde reçete edilir.
12. Eldekalsitol (2 α -(3-hidroksipropoksi)- $1\alpha,25$ -hidroksivitamin D3); Japonya’da osteoporoz için kullanılır.[51–54]

1.1.3. D Vitamininin sistemik etkileri

D vitamini vücutta genomik ve non-genomik olmak üzere iki şekilde etki göstermektedir. Genomik etkilerin tamamı kalsitriolün bir çekirdek steroid hormon reseptörü ve transkripsiyon faktörü olan VDR’ye bağlanması gerçekleşmektedir. Hücreye pasif difüzyon ile giren D vitamininin VDR ile oluşturduğu kompleks ardından genellikle retinoid reseptör X ile heterodimer oluşturur. Oluşan bu yapı sorumlu genom üzerinde Vitamin D reseptör elemanı (VDRE) denilen bölgelere (osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein, 24-hidroksilaz vs.) bağlanarak etkisini gösterir [28,55,56]. Bu aktivite böbrekte oluşan kalsitriolün endokrin etkisi ile kemik, gastrointestinal kanal, böbrek ve paratiroid bezde görülerek protein sentezi ile 24-hidroksilaz aktivitesini, PTH salımını azaltır, intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini, kalsiyumun böbrekten reabsorbsiyonunu ve FGF-23 aktivitesini artırır. Kalsidiolün, endotel hücreleri, kalp/iskelet kasları, meme, kolon, bağırsak, pankreas immün sistem (makrofaj vs.) ve diğer dokularda, lokal 1α -hidroksilaz aktivitesi sonucu kalsitriole dönüştürülmesi ile otokrin ve parakrin etkiler görülmektedir. Bu parakrin etkiler ile immün sistem modülasyonu, endotelyal fonksiyonun, insülin salımının, hücre farklılaşmasının ve apoptozisin artması sağlanırken, diğer yandan renin anjiyotensin sisteminin ve tümör tarafından indüklenmiş olan anjiyogenezin sisteminin de yavaşlatılması sağlanmaktadır [43,50,57,58]. D vitamininin non-genomik aktivitesini aydınlatmak için çok çaba harcanmasına rağmen mekanizma oldukça karmaşıktır. Bu

non-genomik aktivitelerden bazıları kalsitrol ile sinyal moleküllerinin aktivasyonu (fosfolipaz C, fosfolipaz A2, fosfatidilinozitol-3 kinaz ve p21ras), ikincil habercilerin üretimi (Ca, siklik AMP vs) ve Ca^{+2} , Klor (Cl^{-}) kanallarının açılmasıdır. Ayrıca VDR'nin de bu yollarda etkili olduğu düşünülmektedir.[59]

1.1.3.1. D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

Kemik kütlesi vücutta en yüksek miktara üçüncü dekatta ulaşır, bunda yaşam stili, fiziksel aktivite, beslenme ve genetik etki eder [60–62]. Beslenme ve yaşam stili ile sürece dahil olan D vitamini, iskelet gelişimi ve kemik sağlığı üzerinde in utero ve çocukluk çağında büyük bir öneme sahiptir [43,48,63]. Kemik formasyonu, intramembranöz (kafa kemikleri) ve endokondral (büyüme plaklı uzun kemikler) olmak üzere iki yol ile gerçekleşmektedir. İntramembranöz kemik formasyonunda osteoprogenitör hücreler osteoid olarak adlandırılan tip I kollajen zengin matriks üretmektedir. Bu osteoprogenitör hücreler osteoblastlara dönüştükten sonra bu matrikse Ca-P kristalleri çökmeye başlar. Daha sonra bu yapı matür lamellar kemik yapısına dönüşür. Endokondral kemik formasyonunda ise mezenkimal kök hücreler kondroblastlara dönüşerek tip II proteoglikan zengin kollajen matriks oluşturur. Bu hücreler, tip X kollajen matriks üreten hipertrofik kondrositlere farklılaşır. Bu hücreler üretilen matriksin mineralizasyonu için gerekli olan alkalen fosfataz, fosfolipaz, metalloproteinaz gibi enzimleri ve Ca-P kristallerini de salgılamaktadır. D vitamini eksikliğinde hipertrofik kondrositlerin terminal farklılaşması ve ürettiği matriksin mineralizasyonu önemli derecede bozulur, raşitizmin klasik bulguları olan raşitik rozaryler kostakondral eklemlerde görülür [64]. D vitamininin indirek etkileri ise Ca-P metabolizması üzerinden yürümektedir. Kalsitriol, intestinal Ca emilimini, VDR-RXR üzerinden epitelyal kalsiyum kanalı ve kalsiyum bağlayıcı protein gen ekspresyonu ile %10-15 düzeyinden %30-40 düzeyine yükseltmektedir [43,65,66]. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada P emiliminde de buna benzer şekilde %50-60 dan %80 düzeyine kadar bir yükselme gösterilmiştir [67,68]. Ayrıca metabolitler, indirek olarak PTH üzerinden de paratiroid bezde CYP27B1 enzim aktivitesi sonucu negatif feedback ile veya VDR üzerinden direk negatif feedback ile PTH üretimini baskılayabilir [69,70].

1.1.3.2. D Vitamininin Diğer Dokular Üzerindeki Etkileri

D vitamininin kemik doku haricindeki etkilerine birkaç başlıkta değinmek gerekmektedir.

D vitamininin Ca ve P homeostazisi üzerindeki etkisi, bu vitamini kas ve iskelet sistemi üzerinde oldukça önemli kılmaktadır. Bu etkiye VDR ve CYP27B1'in dahli ve kas hücrelerindeki varlıkları tartışma konusudur. D vitamini eksikliğinde görülen semptomlar incelendiğinde; diffüz kas ağrısı, proksimal gruplar başta olmak üzere kas güçsüzlüğü,[43,71,72] performansta azalma [73,74] görülmektedir. Alt ekstremitelere, dengeye ve postüre pozitif etki etmekle beraber [73,75,76], 8 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği (n=2426) bir meta-analizde günlük 700-1000 IU D vitamini suplementasyonunun veya 25-hidroksivitamin D ≥ 24 ng/mL seviyesinin düşme riskini sırasıyla %19 ve %23 azalttığı görülmüştür.[50,77]

Çeşitli çalışmalarda D vitamini biyosentezi ile ters orantılı olan yüksek enlemlerde yaşam, çeşitli kanserler ve bu kanserlere bağlı mortaliteler olarak incelenmiş, bu çalışmalarda yüksek enlemlerde yaşamın kansere yakalanma ve bu kanser neticesinde mortalite gerçekleşmesi riskini arttırdığı görülmüştür [78–81]. Benzer şekilde popülasyon bazlı çift kör 4 yıllık bir randomize-plasebo kontrollü binden fazla postmenopozal kadını içeren çalışmada Ca(1400-1500 mg / günlük) ve D3 vitamini (1100 IU/gün) suplementasyonunun kansere karşı rölatif riski %~60 ($p < 0.01$) civarında düşürdüğü görülmüştür. 12 ay sonra yapılan survi analizinde Ca+D vitamini grubunun rölatif riski %~77 (güven aralığı [CI]: 0.09–0.60; $p < 0.005$) oranında düşük bulunmuştur [82]. Ancak mortalite ve kanser gibi multifaktöriyel durumlar için nedensellik bağı kurmak oldukça zordur ve biyolojik süreçler aydınlatılmaya devam edilmektedir. Buna örnek olarak; Dhawan ve ark. C/EBP α 'nın, pek çok hücrenin büyümesini durduran bir transkripsiyon faktörü, MCF-7 insan meme kanser hücrelerinde 1,25 dihidroksivitamin D3 tarafından indüklendiğini göstermiştir. Ayrıca, C/EBP α 'nın MCF-7 hücrelerinde VDR transkripsiyonunu indüklediği de görülmüştür [83,84].

Pek çok epidemiyolojik ve meta-analiz çalışmalarında 25-hidroksivitamin D serum seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında belirgin ters ilişki olduğu gösterilmiştir [50,85–89]. 1200'den fazla inme vakasını içeren, D vitamini ve serebrovasküler olay riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir meta-analizde karma rölatif risk 25-hidroksivitamin D seviyesi ≤ 12.4 ng/mL olanlarda, 25-hidroksivitamin D seviyesi > 18.8 ng/mL olanlara göre %52 daha yüksek bulunmuştur [90]. Kanser araştırmalarında bahsedildiği gibi yapılan pek çok ilişki üzerine kurulu araştırmanın nedensellik yönü hala tamamlanmamıştır. Çünkü halihazırda daha az egzersiz yapan bireyler, güneş ışığına daha az maruz kalmakta, D vitamini seviyeleri de bu sebeple

daha düşük olabilmektedir [91]. Biyolojik ilişkilerden bazıları şu şekilde sıralanabilir. Kardiyak miyositler, kardiyak fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri ve vasküler endotelial hücreler VDR eksprese etmektedir ve CYP27B enzimi içerirler [84]. VDR eksprese etmeyen fareler üstüne yapılan bir araştırmada Li ve arkadaşları sıçanlarda hiperreninemik hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi göstermiştir [92].

Epidemiyolojik araştırmalarda diğer sistem hastalıklarına benzer şekilde yüksek enlemlerde yaşamanın tip 1 diabetes mellitus [93–95], multiple skleroz [93,94], inflamatuvar barsak hastalığı [96], ve romatoid artrit [97], gibi otoimmün hastalıkların prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Biyolojik düzeyde incelendiğinde innat ve edinilmiş immün sistem hücrelerinde VDR ekspresyonu görülmektedir. Ek olarak antijen sunan hücreler makrofaj ve dendritik hücrelerde CYP27B1 enzimi de bulunmaktadır. Monosit ve makrofajlarda bulunan ve patojenleri tanımayı sağlayan Toll-like reseptör gibi reseptörler hücrede CYP27B1 ve VDR ekspresyonunu artırarak 1,25-dihidroksivitamin D aktivitesi ve sentezini de arttırmaktadır [98]. Bunun sonucunda katelisidin, β -defensin 2 gibi antibakteriyel proteinler ve otofagozomların artması ile bakterilerin yok edilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu mekanizma dolayısı ile D vitamini eksikliği olanlarda innat immün sistem zayıflıyor olabilir ve bu da *Mycobacterium tuberculosis* gibi enfeksiyonların gelişmesi kolaylaşıyor olabilir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında düşük 25-hidroksivitamin D seviyesinin aktif tüberküloz riskini arttırdığı yönünde ilişki bulunmuştur [99]. Edinilmiş immün sistem hücresi dendritik hücrelerde ise 1,25-dihidroksivitamin D3 bu hücrelerin ve T hücrelerine antijen sunumunu geriletmediği için bu hücrelerin de maturasyonunu yavaşlatır.[84] 1,25-dihidroksi vitamin D monosit/makrofajlar üstünde TNF- α , IL-1 β , IL-6, ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin down-regülasyonu ile düzenlediği antiinflamatuvar etkilere sahiptir [100–104]. Muhtemel bu antiinflamatuvar etkilere bağlı olarak, D vitaminin otoimmün hastalıklarda etkili kullanımına örnek topikal psöriyazis tedavisi gösterilebilir [105,106]. D vitamininin psöriaziste terapötik etkisi VDR aracılığı ile yürütülen genomik mekanizmalar sonucu keratinosit proliferasyonunun inhibisyonu ve non-genomik mekanizmalarla hücre içi Ca seviyesinin artması sonucu keratinosit farklılaşmasının artırılmasıyla sağlanır [107].

1.1.4. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği dünya genelinde genel bir sorun olarak ortaya çıkmakla beraber akut ve kronik hastalıklara etkisi de yeni çalışmalar ile önem kazanmaktadır [108].

Günümüzde 25-hidroksivitamin D, vitamin düzeyinin değerlendirilmesinde en iyi marker olarak kabul görmektedir. Pek çok yayında 75nmol/L (30ng/ml) serum/plazma konsantrasyonu D vitamini eksikliği için cut-off değer olarak kabul edilmektedir [79,109]. Ancak bir çok meslek birliğine göre yaygın kabul 21-29 ng/mL (52.5-72.5 nmol/L) D vitamini yetersizliği, 20 ng/mL (50 nmol/L) değerinin altı ise D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmektedir [79,110,111]. Maksimum kemik sağlığı ve düşme riskini azaltmak için Amerikan Osteoporoz Kuruluşu, Uluslararası Osteoporoz Kuruluşu, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Amerikan Geriatri Derneği en az 30 ng/mL 25-hidroksivitamin D düzeyinin sağlanmasını önermektedir [112,113]. 2005 yılının Mayıs ayı itibariyle Türkiye’de başlayan D vitamini eksikliği Önleme ve Kontrol Programına göre ise 25-hidroksivitamin düzeyi 12 ng/mL altında ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL arası D vitamini yetersizliği 20-100 ng/mL normal aralık ve 100 ng/mL üstü ile birlikte hiperkalsemi mevcudiyeti D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmiştir [114].

Dünya genelinde çocukların yaklaşık %30 , yetişkinlerde ise yaklaşık %60 kadarı D vitamini eksikliği veya yetersizliği yaşamaktadır. Avustralya gibi gelişmiş bir ülkede bile yetişkinlerin %31’i (%22 erkek, %39 kadın) kan 25-hidroksivitamin D düzeyleri 20 ng/mL değerinin altındadır [115]. Ağır D vitamini eksikliği ise 12 ng/mL (30nmol/L) olarak tanımlanmaktadır ve Amerika’da [116] %5.9, Kanada’da [117] %7.4, Avrupa’da [118] D Vitamini eksikliği prevalansı incelendiğinde (25-hidroksivitamin D < 20ng/mL) Amerika %24, Kanada %37, Avrupa ise %40 olarak bildirilmiştir [111,117,118]. Ülkemizde ise veri yetersizliği sebebiyle insidans ve prevalans bilgisi sınırlıdır. Mutlu ve ark. yaptığı bir çalışmada 2011-2016 yılları arasında ülke genelinden kan örnekleri çalışan özel bir laboratuvarın verileri kullanılmıştır. Bu çalışmaya toplamda 108.742 örnek dahil edilmiştir (%72.9 kadın); tüm veri incelendiğinde kadınlar (21 ± 13.5 ng/ mL), erkeklerle (23.2 ± 12.5 ng/mL) istatistiksel olarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük kan 25-hidroksivitamin D seviyelerine sahip bulunmuştur. ($p < 0.001$) Ayrıca 0-1 yaş, 1-10 yaş, 11-18 yaş ortalamaları sırasıyla 37.2 ng/mL, 19.2 ng/mL, 18.25 ng/mL hesaplanmıştır. 1 yaş altı ve 1-10 yaş arası çocuk gruplarının kan 25-hidroksivitamin D düzeylerinin ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer tüm gruplardan yüksek bulunmuştur. ($p < 0.001$) D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı incelendiğinde (Bu çalışmada cut-off değerler Sağlık Bakanlığı D vitamini rehberine uygun olarak belirlenmiştir.) en düşük 0-1 yaş (%7 , %6) ve 1-10 yaş (%8 , %22)

olarak bulunmuş olup, 11-18 yaş arasında (%26, %32) hesaplanmıştır (tüm popülasyonda %27, %24) (kadınlarda %30, %23 ve erkeklerde %18,%27). Ayrıca 1 yaş altı prevalans bölgesel olarak incelendiğinde en fazla D vitamini eksikliği Akdeniz bölgesi (%15), Güneydoğu Anadolu bölgesi (%15) ve Karadeniz bölgesi (%14) bulunmuştur. Bu bölgelerde tüm popülasyon incelendiğinde D vitamini eksikliği prevalansı sırasıyla %26, %36, %42 olarak hesaplanmıştır [119]. Alpdemir ve ark. toplamda 40 çalışma ve 111.582 örnekleme dahil ettiği bir meta-analiz çalışmasında D vitamini eksikliği prevalansı tüm toplumda %63 (%95 güven aralığı [CI]: 58.9-66.6), infantlarda %86 (%95 CI: 70.2-94.6), hamile kadınlarda %76 (%95 CI: 65.2-84.3), çocuklarda %39.8 (%95 CI: 38-41.6), yetişkinlerde %63.5 (%95 CI: 58.8-67.9), kadınlarda %64.7 (%95 CI: 57.5-71.2), erkeklerde %39.5 (%95 CI: 31.0-48.7) olarak hesaplanmıştır. (Bu çalışmada Uluslararası Endokrin birliği cut-off değerleri kullanılmıştır; D vitamini eksikliği: <20 ng/mL, D vitamini yetersizliği: 20-29.9 ng/mL)[120]

D vitamini yetersizliği muhtemel sebepleri aşağıda sıralanmıştır.

1. Güneş ışığına yetersiz maruziyet; melanin pigmentasyonu D3 üretimini ters yönde etkilemektedir. Bunun yanında D3 fazla üretildiğinde taşisterol ve lumisterole dönüşmektedir, bu sebeple güneş ışınları ile sentezlenen D3 vitamini vücutta toksik düzeylere ulaşamaz [121,122].
2. D vitamini emilim bozuklukları- D vitamini ince bağırsakların yüzeyindeki micellere dahil edilmekte ve enterositler tarafından emilmektedir. Sonrasında şilomikronlar ile lenfatik sistem ile dolaşıma katılmaktadır. Bu sebeple ince bağırsak operasyonu geçirenler; emilimi bozan hastalıklar çölyak, kısa barsak sendromu ve kistik fibrozisli hastalar bu kategorilerdendir [22,123,124].
3. Anne sütünde yetersiz miktarda D vitamini olması; Amerikan pediatri akademisi ikinci aydan itibaren D vitamini takviyesi önermektedir. [Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake]
4. Bazı ilaçlar; Dilantin, fenobarbitaller, rifampin hepatik p450 enzimlerini indükleyerek D vitamini katabolizmasını arttırabilir [125].
5. D vitamini bozuklukları

1.1.4.1. D Vitamini Düzeyi ve Ölçümü

D vitamini aktif metaboliti 1,25-dihidroksivitamin D böbreklerde üretilir, yarı ömrü 2-3 hafta olmasına rağmen dolaşımdaki yarı ömrü 4-6 saat kadardır. Bu sebeple karaciğerde üretilen prohormon metabolit 25-hidroksivitamin D ölçümü en faydalı bilgiyi sağlamaktadır [126].

1.1.4.2. D Vitamini Eksikliği Semptomları

Önceki bölümlerde vücuttaki etkilerinden söz edilen D vitamininin eksikliği, yetişkinde sıklıkla yaygın kas ağrıları, düşmeler, kemik yoğunluğunun azalması gibi semptomlar ortaya çıkarırken, epifiz plağı kapanmamış çocuklarda riketse, geç yürümeye neden olmaktadır [127].

Tablo 1.2: Rikets Klinik Özellikler [Nelson 20]

GENEL

Yetersiz gelişme
Neşesizlik, halsizlik
Çıkık karın
Kas güçsüzlüğü (özellikle proksimal)

BAŞ

Kraniyotabes
Frontal kabarıklık
Gecikmiş fontanel kapanması
Gecikmiş diş çıkarma ; çürükler
Kraniyosinositoz

GÖĞÜS

Raşitik rozalar
Harrison oluğu
Solunum yolu enfeksiyonları ve atelektaziler

SIRT

Skolyoz
Kifoz
Lordoz

EKSTREMİTELER

Şişmiş bilek ve dirsekler
Varus ve valgus deformiteleri
Tibia ve femurda anterior eğrilik
Koksa vara
Bacak ağrısı

HİPOKALSEMİK SEMPTOMLAR*

Tetanus
Nöbetler
Laringeal spazma bağlı stridor

***Hipokalsemi tüm hastalarda gelişmeyebilir**

1.1.4.3. Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

Çocuklarda D vitamini hastalıkları birkaç alt başlık altında toplanabilir.

Nutrisyonel D Vitamini eksikliği

Az miktarda alım ve yetersiz cilt sentezi sebebiyle D vitamini eksikliği en sık infantlarda görülmektedir. Transplasental D vitamini geçişi (25-hidroksivitamin D) anne D vitamini düzeyinden bağımsız olarak yaşamın ilk iki ayına yetecek kadar D vitaminini bebeğe sağlamaktadır. Ancak anne sütünün yetersiz D vitamini içeriğine katkı olarak bebeğin güneşten korunması ve bu bağlamdaki kültürel eğilimler kütanöz sentezi azaltmakta, durumun şiddetini arttırmaktadır. Sıklıkla rikets bulguları gelişmekle beraber bazen hipokalsemiye bağlı semptomlar da ortaya çıkabilir. Hipokalsemiye bağlı artan PTH sonucu böbrekten P atılımı artar ve bu da hipofosfatemiye sebep olur. Bazı hastalarda PTH indüklemesi sonucu bikarbonat kaybı ile birlikte metabolik asidoz ve gelişebilir [128].

Konjenital D Vitamini eksikliği

Konjenital rikets, gelişmiş ülkelerde oldukça nadir rastlanan, gebe annenin ağır D vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Güneşe maruziyetin az olması, sık gebelik, yetersiz diyet gibi faktörlere bağlı olarak oluşmaktadır. Bu yenidoğanlarda hipokalsemi ve rikets bulguları erkenden görülebilir [128].

Sekonder D Vitamini eksikliği

Yetersiz alımla birlikte, yetersiz absorpsiyon, azalmış hidroksilasyon ve artmış yıkım da D vitamini eksikliğine sebep olabilir. D vitamini yağda çözünür, absorpsiyonunu karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıkları etkileyebilir. Kolestatik karaciğer hastalığı, safra metabolizması hastalıkları, kistik fibroz ve pankreasın diğer hastalıkları, çölyak, Crohn hastalığı bunlara örnektir. Ayrıca bağırsak operasyonları sırasında uygulanan lenfanjiyektazilerde emilimi bozmaktadır. Ayrıca p450 sistemine etki eden bazı ilaçlar da, fenobarbitaller, fenitoin, izoniazid ve rifampin gibi antitüberküloz ilaçları, D vitamini aktivasyonunu engelleyerek eksiklik yapabilir [128].

D Vitamini-bağımlı rikets Tip 1

D Vitamini bağımlı rikets Tip 1, otozomal resesif bir hastalıktır. Renal 1α -hidroksilaz enzimini kodlayan gende mutasyon olduğu için 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşü bozulur. Bu hastalar yaşamın ilk iki yılında rikets ve hipokalsemi bulgularını göstermektedir. Kan 25-hidroksivitamin D seviyeleri normal düzeydedir ancak 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri düşüktür. Nutrisyonel riketse benzer şekilde renal tübüler disfonksiyon metabolik asidoza ve aminoasidüriye sebep olabilir [128].

D Vitamini-bağımlı rikets Tip 2

Bu otozomal resesif olarak kalıtılan hastalıkta VDR'yi kodlayan genin mutasyonu mevcuttur ve 1,25-dihidroksivitamin D yanıtı engellenmektedir. Bu sebeple aşırı yüksek seviyelerde 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri mevcuttur. Hastaların çoğu bebeklik döneminde ortaya çıkar, ancak daha az ciddi şekilde etkilenen hastalarda raşitizm yetişkinliğe kadar teşhis edilemeyebilir. Daha az şiddetli hastalık, kısmen işlevsel bir D vitamini reseptörü ile ilişkilidir. Çocukların yaklaşık %50-70'inde, hastalığın daha şiddetli bir formuyla ilişkili olma eğiliminde olan ve alopesi areatadan alopesi totalise kadar değişebilen alopesi vardır [128].

Kronik böbrek yetmezliği

Kronik böbrek hastalığı ile böbrekte 1α -hidroksilaz aktivitesi azalır ve bu da 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin azalmasına neden olur. Kronik böbrek hastalığında, diğer D vitamini eksikliği nedenlerinden farklı olarak, hastalarda böbreklerden atılımın azalması sonucu hiperfosfatemi oluşur [Tablo 4] [128].

Tablo 1.3: Riketse yol açan çeşitli hastalıkların laboratuvar bulguları [128]

Hastalık	Ca	Pi	PTH	25-(OH)D	1,25-(OH) ₂ D	ALP	İdCa	İdP
D vitamini eksikliği	N, ↓	↓	↑	↓	↓, N, ↑	↑	↓	↑
Kronik Böbrek Yetmezliği	N, ↓	↑	↑	N	↓	↑	N, ↓	↓
Diyete bağlı Fosfor eksikliği	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↑	↓
Tümör ilişkili rikets	N	↓	N	N	GD	↑	↓	↑

Fankoni sendromu	N	↓	N	N	GD veya ↑	↑	↓ veya ↑	↑
Diyete Bağlı Ca eksikliği	N, ↓	↓	↑	N	↑	↑	↓	↑

↓, azalmış; ↑, artmış; N, Normal; 1,25-(OH)₂D, 1,25-dihidroksivitamin D; 25-(OH)D, 25-hidroksivitamin D; ALP, alkalen fofafaz; İdca, idrar kalsiyum; İdP, idrar inorganik fosfor; Pi, inorganik fosfor; GD, görece düşük



Tablo 1.4: Genetik Rikets sebeplerinde biyokimyasal değışiklikler[128]

	Fosfat	Kalsiyum	PTH	25OHD	1,25OH2D	FGF23	ALP	Fosfat	Kalsiyum	Diğer Özellikler
HİPOKALSEMİK D VİTAMİNİ YOLAK DEFEKTLERİ										
D vitamin i eksikliği	Düşük	Değişken	Yüksek	Düşük	Artmış olabilir	NA	Artmış	Artmış	Düşük	Değişken aminoasit ürü
VDDR1 B	Düşük	Düşük	Yüksek	Çok düşük	Değişken	NA	Artmış	Artmış	Düşük	D vitamini tedavisi sonrası 25OHD artmaz
VDDR1 A	Düşük	Düşük	Yüksek	Normal veya yüksek	Çok düşük veya yok	NA	Artmış	Artmış	Düşük	D vitamini tedavisi sonrası 25OHD artmaz
VDDR2 A	Düşük	Düşük	Yüksek	Normal veya yüksek	Yüksek	NA	Artmış	Artmış	Düşük	-
VDDR2 B	Düşük	Düşük	Yüksek	Normal veya yüksek	Yüksek	NA	Artmış	Artmış	Düşük	-
ARTMIŞ FGF23 İLE HİPOFOSFATEMİK RİKETS										
XLH	Düşük	Normal	Normal veya hafif artmış	Normal	Düşük	Yüksek	Artmış	Artmış	Değişken	İdrar kalsiyum: tedavinin takibi için kreatinin kullanılır.
ADHR	Düşük	Normal	Normal	Normal	Düşük	Yüksek	Artmış	Artmış	Değişken	-
ARHR1	Düşük	Normal	Normal	Normal	Düşük	Yüksek	Artmış	Artmış	Değişken	-
ARHR2	Düşük	Normal	Normal	Normal	Düşük	Yüksek	Artmış	Artmış	Değişken	-
HİPOFOSFATEMİK RİKETS NORMAL FGF23 ile										
Dent hastalığı	Düşük	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Artmış	Artmış	Yüksek	Düşük molekül ağırlıklı proteinüri
HHRH	Düşük	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Artmış	Artmış	Yüksek	Düşük molekül ağırlıklı protein kaybı yok
αKlotho mutasyonu	Düşük	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Artmış	Artmış	Değişken	-

HPP (ağır)	Yüks ek	Yükse k	Düşü k	Norm al	Normal	Nor mal	Çok düşü k	Nor mal veya yüks ek	Yükse k	Mineraliza syon inhibitörler inde artış
-----------------------	--------------------	--------------------	-------------------	--------------------	---------------	--------------------	---------------------------	---	--------------------	--

1.1.5. D Vitamini Profilaksisi ve Replasman Tedavisi

Nutrisyonel D vitamini eksikliğinde iki tedavi stratejisi mevcuttur. Stoss tedavisinde Aynı günde 300.000-600.000 IU D Vitamini 2-4 doz halinde, oral veya intramuskuler olarak veya 150.000-600.000 IU D Vitamini tek seferde intramuskuler olarak uygulanır. (3-6 aylık yeterli rezerv) Tedaviye uyum konusunda şüphe olan durumlarda stoss tedavisi idealdir. Alternatif günlük tedavide ise 4-6 hafta boyunca 2000-5000 IU/gün D Vitamini oral veya 8 hafta boyunca 5000 IU/gün D Vitamini oral şekilde uygulanır. Her iki tedavi stratejisi de 1 yaş altı 400 IU/gün 1 yaş üstü 600 IU/gün şeklinde idame tedavisiyle devam edilir.

Sekonder D vitamini eksikliğinde D vitamini yerine daha iyi emilime sahip aktif metabolitler 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D tercih edilir.

Tip 1 D vitamini bağımlı Rikets hastaları D vitamini tedavisine yanıt vermezler. Bu sebeple tedavide 1,25-dihidroksivitamin D kullanılır. Başlangıç dozu 0.25-2 µg/gün şeklinde uygulanır ve ardından rikets bulgularının geçmesi ile doz azaltılır. İdrar Ca miktarına göre tedavi titre edilebilir. (<4 mg/kg/gün)

Tip 2 D vitamini bağımlı Rikets’de özellikle alopesi varlığında yüksek doz aktif D vitamini kullanılır. D vitamini ile birlikte kalsiyum takviyesi önerilmektedir. 2 µg/gün şeklinde önerilen 1,25-dihidroksivitamin D dozu bazı hastalarda 50-60 µg/gün miktarına kadar çıkabilir. Eklenecek kalsiyum dozu 1000-3000 mg/gün şeklinde olmalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda intravenöz kalsiyum tedavisi uygulanabilir.

Kronik böbrek hastalıklarında P atılımı da bozulduğu için serum PTH seviyeleri daha da yükselmektedir ve metabolik asidozun da etkisi ile kemik yıkımı daha da artmıştır. Bu sebeple bu hastalarda diyetdeki P alımı azaltılmalıdır. Ayrıca tedavide yine aktif D vitamini formu 1,25-dihidroksivitamin D kullanılır [114,128].

1.2. K Vitamini

Yağda çözünebilen bir vitamin olan K vitamini, 1929 yılında Danimarkalı bilim insanı Carl Peter Henrik Dam ve Edward Adelbert Doisy tarafından, yağsız diyetle beslenen

tavuklardaki ve dikumarol (K vitamini antagonisti) içeren yemlerle beslenen sığırlardaki hemorajik hastalığın sebebi araştırılırken ayrı ayrı keşfedilmiş olup sonucunda bu ikiliye 1943 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır [5,129]. K vitamini ismini Danca pıhtılaşma anlamına gelen “Koagulation” kelimesinin baş harfinden almıştır. İnsan vücudunda başlıca, dokularda Ca metabolizmasının düzenlenmesinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında, oksidatif strese, inflamatuvar reaksiyonlarda, kan pıhtılaşmasında ve homeotazisinde görev almaktadır. Ana olarak yeşil bitkilerden kaynaklanan K1 (filokinon / fitonadion) ve omurgalıların bağırsak florasındaki bakteriler tarafından üretilen K2 (menakinon) olarak iki tipi olmasının yanında suda çözünen ve vücutta filokinona metabolize edilen K3 (menadion) isimli sentetik bir analogu da bulunmaktadır [5,130–132]. Bu üç tipi de 2-metil-1,4-naftokinon halkasına sahiptir ve 3 pozisyonuna eklenen lipofilik yan zincirlerle farklılaşırlar. Filokinon izoprenoid yan zincir içerirken menakinon fitil yan zinciri ile birlikte çeşitli sayıda izoprenoid ünite içermektedir. Menakinon yan zincirindeki izoprenoid ünitelere göre MK-4, MK-7 gibi isimlendirilebilmektedir. Sentetik form menadion ise yan zincire sahip değildir [133].

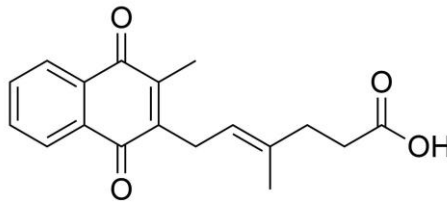
K vitamini, γ -glutamil karboksilazın (GGCX) koenzimi olarak görev yaparak kemik, matrik Gla proteini veya osteokalsin gibi K vitamini bağımlı proteinlerin karboksile edilmesinde rol almaktadır [133]. Ayrıca osteoblastlarda eksprese edilen nükleer steroid ve zenobiyotik reseptörün (SXR) ligandı olduğu gösterilmiştir [134].

1.2.1.K Vitamini Metabolizması

Diyetle vücuda giren filokinon ince bağırsaklardan ATP-bağımlı yollar ile emilirken, menakinon kolondan pasif difüzyon ile absorbe edilir Diğer yağda çözünen yapılar gibi iki K vitamini de sağlıklı pankreas ve safra fonksiyonuna ihtiyaç duyar. Miçeller ile ince bağırsaklardaki enterositlerden emilen K vitamini şilomikronlarla lenfatik kanal aracılığıyla dolaşıma geçer ve karaciğere gelir. Karaciğerde şilomikronlar VLDL’ye dönüşür ve kan yoluyla hedef dokuya gider. Örneğin osteoblastlar LDLR ve LRP1 isimli lipoprotein reseptörleriyle etkileşim sonucu vitamini endosite etmektedir [133,135,136]. Yağda çözünmesine rağmen vücutta çok fazla depolanmamaktadır ve depolanan kısmın büyük çoğunluğu da sırasıyla karaciğer, beyin ve pankreasta yer alır. Bu sebeple K vitamini vücutta olabildiğinde verimli şekilde kullanılır. Bunun ana sağlayıcısı K vitamini siklusu olarak adlandırılan hücre içi mekanizmalardır.

Hücre içine giren K vitamini GGCX ile yürüttüğü karboksilasyondan sonra vitamin K redüktaz enzimi tarafından hidrokinona dönüştürülür. Bu işlem GGCX enzimine, istenen proteine (Vitamin K-Dependent Proteins: protrombin, faktör VII, IX, X, protein C, M, S, Z, Matriks Gla protein, Gas6 (Growth Arrest-Specific 6 Protein), GRP (Gla Rich Protein) and Kemik Gla Protein (BGP, or osteokalsin)) karboksil grubu ekleme imkânı tanır. Karboksilasyondan sonra, K vitamini epoksit redüktaz, ortaya çıkan oksitlenmiş K vitamini formunu hidrokinona geri dönüştürür [133,137–140]. Antikoagülan bir ilaç olan kumadinin (varfarin), K vitamini epoksit redüktazın ve K vitamini kinon redüktaz enzimlerinin antagonistidir ve K vitamini siklusunu bozarak etki göstermektedir.[130,141]

Ayrıca yakın zamanda K vitamininin bir çekirdek reseptörü olan Steroid ve Zenobiyotik reseptörün (SXR) ligandı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. SXR osteoblastik hücre serisini eksprese etmektedir. Bu yol ile kemik homeostazına etkili olabileceği düşünülmektedir [134,142–144].



7-karbon karboksilik asit
K vitamini metaboliti

Şekil 1.4: K vitamini metaboliti 7-karbon karboksilik asit

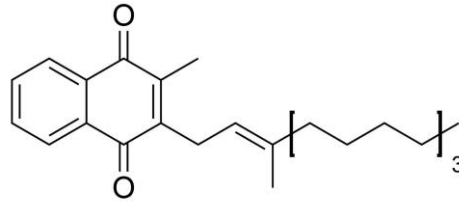
Tablo 5: K vitamini günlük yeterli alım miktarları[145,146]

Yaş	Erkek	Kadın	Gebelik	Emzirme
Doğumdan 6 Aya kadar	2.0 mcg	2.0 mc		
7-12 ay	2.5 mcg	2.5 mcg		

1-3 yaş	30 mcg	30 mcg		
4-8 yaş	55 mcg	55 mcg		
9-13 yaş	60 mcg	60 mcg		
14-18 yaş	75 mcg	75 mcg	75 mcg	75 mcg
19+ yaş	120 mcg	90 mcg	90 mcg	90 mcg

1.2.1.1. K1 Vitamini (Filokinon)

Vitamin K1 (filokinon, fitonadion) bitkisel kaynaklıdır ve insan diyetinin vazgeçilmez bir parçasıdır. (Şekil 4:) K1 vitamini pek çok meyve, sebze (kivi, avokado, brokoli, yeşil üzüm, marul vb.) ve bitkisel yağlarda (kanola, soya ve zeytinyağı vb.) bulunmaktadır. Bazı hidrojenize yağlar (katı yağlar) da dihidrofilokinon içermektedir ancak vitaminin bu formuna vücutta filokinona göre daha az rastlanır [130,131,147].

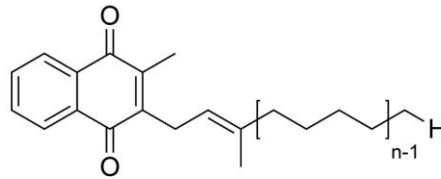


Vitamin K₁
(filokinon)

Şekil 1.5: K1 vitamini (filokinon)

1.2.1.2. K2 Vitamini (Menakinon)

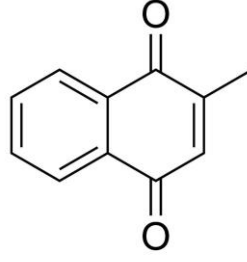
K2 vitamini naftokinon halkası ve çeşitli uzunluktaki yan zincirlere sahip bir grup kimyasal maddeyi ifade etmektedir. K2 vitamini MK-2, MK-14 şeklinde izoprenoid halka sayısını gösterir şekilde ifade edilmektedir. Çoğunlukla bu izoprenoid halkaları doymamış olsa da bakteriler tarafından üretilen bazı menakinon formları satüre prenil üniteleri içermektedir [148]. MK-4 dışındaki menakinonlar bakteriler tarafından üretilmektedir. Bağırsaklardaki anaerobik bakteriler MK-10 ve MK-13 sentezlemektedir. Balık, karaciğer, sebzeler ve yumurtada bulunmaktadır. MK-4 vücutta dominant K vitamini türüdür ve sıklıkla menadionun veya diyetle alınan filokinonun dönüşümüyle ortaya çıkar [149,150]. Suhara ve ark. insan osteoblast hücrelerinde benzer şekilde uzun zincirlik menakinon türlerinin MK-4 dönüşümü yaptığını göstermiştir [130,151].



K2

Vitamin K₂
(menakinon)

Şekil 1.6: K2 vitamini (menakinon)



Vitamin K₃
(menadion)

Şekil 1.7: Vitamin K3 (menadion)

1.2.1.3. K3 Vitamini (Menadion)

K vitamin sentetik, suda çözünebilir biçimidir. Karaciğerde K2 (MK-4) vitaminine dönüşerek aktivite gösterir. Diğer K vitaminlerinin aksine yan zincir içermemektedir. [131,147,152].

1.2.2. K Vitamini Kaynakları

Filokinonun besin kaynakları arasında sebzeler, özellikle yeşil yapraklı sebzeler, bitkisel yağlar ve bazı meyveler bulunur. Et, süt ürünleri ve yumurta, düşük seviyelerde filokinon, az miktarda da menakinon içerir [153]. Natto (fermente soya fasulyesinden yapılan geleneksel bir Japon yemeği) yüksek miktarda menakinon içerir [154,155]. Peynir gibi diğer fermente gıdalar da menakinon içerir. Bununla birlikte, bu gıdalardaki K vitamini formları ve miktarları, gıdaları üretmek için kullanılan bakteri suşlarına ve bunların fermentasyon koşullarına bağlı olarak çok büyük miktarda değişir [156]. Hayvanlar, MK-4'ü menadiondan (Hayvan yemlerinde kullanılmaktadır.) sentezler[157]. Bu nedenle, kümes hayvanları ve büyükbaş etleri, hayvan yemine menadion eklenirse MK-4 içerir [153–155]. Diyetle genellikle en yaygın K vitamini kaynağı ıspanaktır; brokoli; göbek marul, katı ve sıvı yağlar, özellikle soya fasulyesi ve kanola yağı da önemli kaynaklardır [158,159]. Çok az gıdaya K vitamini ile eklenmektedir [158]. Gıdalardan alınan farklı K vitamini formlarının biyoyararlanımına ilişkin veriler çok sınırlıdır [154]. Filokinonun serbest formundaki emilim oranı yaklaşık %80'dir, ancak gıdalardan emilim oranı önemli

ölçüde daha düşüktür [160]. Bitkisel gıdalardaki filokinon, kloroplastlara sıkıca bağlıdır, bu nedenle yağlara veya diyet takviyelerine göre daha az biyoyararlanıma sahiptir [154]. Örneğin, vücut ıspanaktan ayrı bir takviyeden aldığıının sadece %4 - %17'si kadar filokinon elde etmektedir [160]. Bu sebeple sebzeleri bir miktar yağla ile birlikte tüketmek, sebzelerden filokinon emilimini arttırmaktadır, ancak emilen miktar yine de yağlardan daha düşük olacaktır. Bazı araştırmalarda, uzun zincirli MK'lerin yeşil sebzelerden elde edilen filokinondan daha yüksek absorpsiyon oranlarına sahip olabileceği öne sürülmüştür [159]. Tablo 6'da bazı besinlerin içerdiği K vitamini miktarları gösterilmiştir.

Tablo 1.4: K vitamini kaynakları [145,153,155,161]

Yiyecek	PBM (mcg)	GİY
Kara Lahana dondurulmuş, haşlanmış ½ bardak	530	442
Şalgam yeşilliği dondurulmuş, haşlanmış ½ bardak	426	355
Ispanak 1 bardak	145	121
Brokoli, doğranmış, haşlanmış, ½ bardak	110	92
Soya fasülyesi, kavrulmuş, ½ bardak	43	36
Havuç suyu, ¾ bardak	28	23
Soya yağı, 1 yemek kaşığı	25	21
Balkabağı, konserve, ½ bardak	20	17
Nar suyu, ¾ bardak	19	16
Bamya, çiğ, ½ bardak	16	13
Çam fıstığı, kurutulmuş, 1 ons	15	13
Yaban mersini, çiğ, ½ bardak	14	12
Iceberg marul, çiğ, 1 bardak	14	12
Üzüm, ½ bardak	11	9
Kanola yağı, 1 yemek kaşığı	10	8
Kaju, kavrulmuş, 1 ons	10	8
Havuç, çiğ, 1 orta boy	8	7

Zeytinyağı, 1 yemek kaşığı	8	7
Kıyma, ızgara, 3 ons (MK-4)	6	5
İncir, kuru, ¼ bardak	6	5
Tavuk ciğeri, kızarmış, 3 ons (MK-4)	6	5
Çedar Peyniri 1½ ons (MK-4)	4	3
Yumurta, haşlanmış, 1 büyük boy (MK-4)	4	3
Süt %2 yağlı, 1 bardak (MK-4)	1	1
Karides, pişmiş, 3 ons (MK-4)	0,3	0

1 ons yaklaşık 28 gramdır. **PBM**:Porsiyon başı miktar (mikrogram cinsiyle), **GİY**: günlük ihtiyacı karşılama oranı.(yüzde cinsiyle), aksi bildirilmeyen tüm kaynaklar filokinondur.

1.2.2.1.Bağırsaklarda K Vitamini Biyosentezi

Bağırsak bakteri florası tarafından üretilen menakinonlar, MK-6, MK-7 ve MK-8 sırasıyla Eubacterium lentum, Veillonella ve Enterobacteria tarafından, MK-10 ve MK-11 ise Bacteroides tarafından sentezlenir. Ancak bu biyosentez sürecinin ve üretilen vitaminin insan vücudunda nasıl kullanıldığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunlardan farklı olarak MK-4, ara molekül olarak menadion bulunan spesifik bazı dokularda (pankreas, testis ve damar duvarı) bir yan zincir çıkarma ve ekleme mekanizması ile filokinondan elde edilir [133,162,163].

1.2.2.2. Sentetik K Vitamini Preparatları

K vitamini preparatları aşağıda sıralanmıştır [54,164].

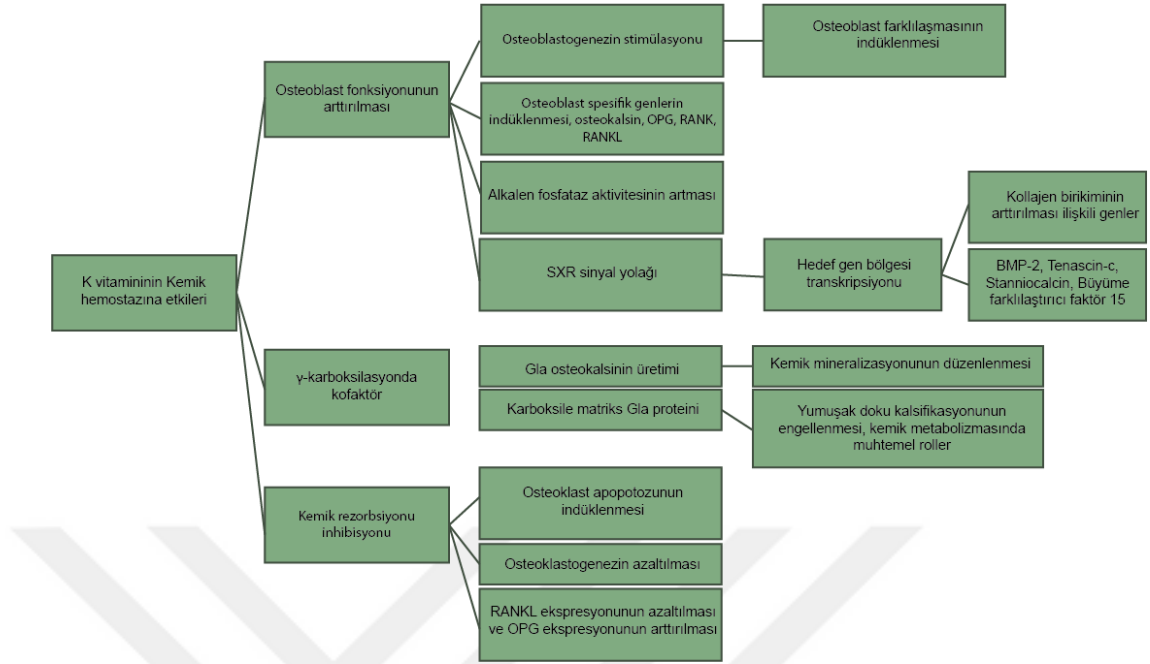
1. Filokinon - Fitonadion (K1 vitamini); Etkisi oldukça hızlı başlar ve erken sona erer, oldukça güçlüdür. Polisorbat ve propilen glikol gibi dişğersiyon yapıcı maddeler eklenerek su ile karışabilen koloidal injeksiyonluk solüsyonlar hazırlanmıştır. K vitamini eksikliğine bağlı kanamalarda intravenöz yoldan verilir. Eğer infüzyon yavaş yapılamazsa anafilaksiye sebep olabilir. Acil durumlar dışında bu yol tavsiye edilmez. (Konakion MM {Roche})
2. Menadion (K3 vitamini, menafton); Suda çözünmeyen sentetik bir ilaçtır. Diğer sentetik preparatlar gibi etkisi geç başlar. Tablet halinde oral veya yağlı solüsyonu ile intramüsküler uygulanır. (VI-PLEX K {Osel})
3. Diasetomenafton; Farmakolojik özellikleri menadiona benzer. (Ticari form ülkemizde bulunmamaktadır.)

4. Menadiol sodyum difosfat (Synkavite); Suda çözünen oral ve parenteral kullanılan K vitamini türüdür. Yağda çözünen türlerin aksine malabsorbsiyon hallerinde ve safra yokluğunda mide ve bağırsak kanalından emilir.Oral antikoagülanlara bağlı kanamalarda intramüsküler olarak 75 mg injekte edilir. (Ticari form ülkemizde bulunmamaktadır.)
5. Menadion sodyum bisülfid (Hykinone); Suda çözünür ve parenteral yolla uygulanır. (Libavit K {Liba})

1.2.3. K Vitamininin Sistemik Etkileri

Tarihsel olarak karaciğerde kan pıhtılaşma faktörlerinin sentezi için çok önemli bir faktör olarak kabul edilen K vitamininin şu anda çok çeşitli biyolojik süreçlerde yer aldığı ve birçok patolojik durumla ilişkili olduğu bilinmektedir. K vitamininin en iyi bilinen işlevi, K vitaminine bağımlı proteinlerin (VKDP'ler) translasyon sonrası modifikasyonundan sorumlu olan γ -glutamil karboksilaz (GGCX) enzimi için bir kofaktör olması ve glutamik asidin kalsiyum bağlayıcı γ -karboksiglutamik asit (Gla) kalıntılarına dönüştürülmesidir [165,166]. İnsanlarda, bugüne kadar Gla proteinleri olarak da bilinen en az 17 farklı VKDP tanımlanmıştır ve sentez konumuna göre genellikle hepatik ve ekstrahepatik VKDP'ler olarak adlandırılır. Karaciğerde sentezlenen hepatik VKDP grubu, kan pıhtılaşmasını düzenlemek için gereklidir ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X ile pıhtılaşma önleyici proteinler C, S ve Z'yi içerir. Ekstra hepatik VKDP'ler, matriks Gla proteini (MGP), osteokalsin (OK), Gla açısından zengin protein (GRP), Growth arrest-specific protein (Gas6), prolin açısından zengin Gla proteinleri (PRGP1 ve 2), transmembran Gla proteinleri (TMG3 ve 4), periostin ve GGCX enzimidir. Çoğunlukla kemik ve kardiyovasküler sistemdeki koruyucu rolleri ile bilinen bu ekstrahepatik VKDP'ler, geniş bir doku dağılımı sergilemektedir ve kemik homeostazı, ektopik kalsifikasyon, hücre farklılaşması ve çoğalması, inflamasyon ve sinyal iletimi gibi çok çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. γ -karboksilasyon, VKDP'lerin işlevleri için gereklidir. Ek olarak, K vitamini eksikliği kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kronik böbrek hastalığı (KBH) [167], osteoartrit (OA)[168], romatoid artrit (RA), osteoporoz, kanser, demans, bazı cilt hastalıkları, düşme ve sakatlıklarla ilişkilendirilmiştir [169]. Bu kronik durumların çoğu, VKDP'lerin ve K vitamininin rolünün vurgulandığı patolojik kalsifikasyon ve inflamasyon ile ilişkilidir. Ancak, klinik uygulamada, K vitamini esas olarak kan pıhtılaşması ile ilişkili profilakside kullanılmaktadır [170].

1.2.3.1 K Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri



Şekil 1.8: K vitamininin kemik hemostazisine etkileri [130].

K vitamini, osteoblastların proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkiler. Osteoblastlarda apoptoz indüksiyonunu önler ve doza bağlı bir şekilde Fas aracılı apoptozu inhibe eder [171,172], ancak osteoblast fonksiyonunu daha etkili bir şekilde artırır [173]. K2 vitamininin, hücre ortamında hem alkaline fosfatase aktivitesini [172,174] hem de osteokalsin [143,175] gibi kemik anabolik belirteçlerinin seviyesini arttırdığı literatürde daha önce gösterilmiştir. Alkaline fosfatase aktivitesi ne kadar fazlaysa, kemiğin organik matriks ve kemiğin mineral kısmının oluşumu ve osteokalsinle hidroksiapatitin kemikte birikmesi o kadar fazla olmaktadır. K vitamininin γ -karboksilasyon yoluyla osteoblastik fonksiyondaki temel rolü iyi bilinmektedir. Bununla birlikte, K2 vitamini, kemik belirteç genlerini up-regüle ederek bazı osteoprotektif işlevlerini yerine getirir. Vitamin K2, steroid ve ksenobiyotik reseptörünü (SXR) [135,173,176,177] aktive eder ve aynı zamanda osteoblastik biyobelirteç genlerinin ve hücre dışı matris ile ilgili genlerin sayısının transkripsiyonel düzenleyicisi olarak çalışır. Pregnane X reseptörü (PXR) olarak da bilinen SXR, gen transkripsiyonunu modüle eden bir nükleer reseptördür [178]. Bununla birlikte kemik metabolizması üzerindeki koruyucu rolü, Azuma ve arkadaşlarının çalışmasında gösterilmiştir [142]. Araştırmalar, K2 vitamininin CYP3A4'ün (SXR'nin hedef geni) yukarı regülasyonunu ve MSX2'nin (PXR için hedef gen) aktivasyonunu

indükleyebildiği gerçeğine sahiptir [173]. Menaquinone-7, Tenascin C ve kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2) gen ekspresyonunu up-regüle eder [176]. Ichikawa ve ark. (2007), MK-4'ün, SXR ve γ -karboksilasyonundan bağımsız bir yol aracılığıyla iki genin, yani büyüme farklılaşma faktörü 15 ve Stanniokalsin'in aktivasyonu ile sonuçlandığını gözlemledi. Bu genlerin indüksiyonu MK-4'e özeldir ve vitamin K1 ve MK-7 bu tür etkilere sahip değildir. Yazarlar, MK-4'ün hedef geninin ekspresyonunu protein kinaz A'nın fosforilasyonuna bağlı bir mekanizma yoluyla düzenlediğini öne sürdüler.[179] Ayrıca K2 vitamini, osteoprotegerin (OPG) gibi sitokinlerin ekspresyonunu uyararak ve nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün osteoblastlar/osteoklastlar üzerindeki ekspresyonunu inhibe ederek kemik oluşumunu destekler ve ayrıca kemik emilimini baskılar ve bu şekilde osteoblast farklılaşmasını iyileştirir [143,172]. Aynı şekilde Yamagushi ve ark. (2011), K2 vitamininin, γ -karboksilasyon mekanizmasından bağımsız bir süreç olan osteoblastlarda NF- κ B (sitokin kaynaklı nükleer faktör) aktivasyonunu down-regüle ettiğini gözlemledi.[172] İn vitro çalışmaların sonuçlarıyla gösterildiği gibi, K vitamini (özellikle K2), proliferasyonlarını indükleyerek, apoptozlarını azaltarak ve osteojenik genlerin ekspresyonunu artırarak osteoblastların fonksiyonunu iyileştirir. Ayrıca kemik döngüsü üzerinde olumlu etkileri vardır ve buna bağlı olarak kemik metabolizmasını düzenler.

K vitamininin osteosit fonksiyonu üzerindeki etkisi de bazı invitro ve hayvan çalışmalarında araştırılmıştır. İki osteoporotik sıçan modeli, K2 vitamininin glukokortikoid tedavisinin ve/veya siyatik nörektominin osteosit yoğunluğu ve laküner doluluk üzerindeki olumsuz etkilerini iyileştirdiğini ve kortikal gözeneklilik üzerinde ilave bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir [180,181]. Bir hücre kültürü çalışmasında Atkins ve ark. K vitamininin osteoblastın osteosite geçişini desteklediğine dair kanıt sağlamıştır. İnsan osteoblastlarının bir kolajen jel ortamında K2 vitamini ile inkübasyonunun, uzamış sitoplazmik süreçlere sahip osteosit benzeri hücrelerin sayısını arttırdığını gözlemlediler. Bu etki, γ -karboksilasyon yolundan bağımsız görünmektedir.[182] K2 vitamini ayrıca kemik belirteçlerinin murin osteositlerinde transkripsiyonu üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir [177].

Vitamin K2 tedavisinin murin osteojenik kültüründe [183–185], tavşan modelinde [186] ve farklı sıçan modellerinde[174,184] osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe edici bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. K vitamini, çeşitli mekanizmalar yoluyla

kemik emilimini önler. Doğrudan veya dolaylı olarak osteoklast oluşumunu engeller; yani, RANKL ekspresyonuna müdahale edebilir ve osteoklast öncülleri üzerinde OPG ekspresyonunu up-regüle eder. Ek olarak, K vitamini osteojenik kültür ortamında hem tartarat-dirençli asit fosfataz pozitif (TRAP +) hücrelerin proliferasyonunu hem de aynı zamanda TRAP aktivitesini azaltır. [172,174,186] Ayrıca, K2 vitamini, doza bağlı bir şekilde PGE2, IL1 α ve 1, 25(OH) 2D3 gibi kemik rezorbe edici faktörlerin indüklediği kemik emilimini inhibe eder [172,183–185]. Yamaguchi ve ark.. (2011), K2 vitamininin insan ve murin monositik hücre dizilerinde bazal ve sitokin kaynaklı NF- κ B aktivasyonunu azalttığını ve bunun üzerine kemik erimesini önlediğini gözlemlemiştir. NF- κ B sinyal iletim yolunun aktivasyonu, osteoklast oluşumu için esastır. Hara (1995), menakinonların kemik kaybı üzerindeki inhibitör etkisinin muhtemelen γ -karboksilasyon etki mekanizmasından bağımsız olduğunu ve bunun K2 vitamininin (geranylgeraniol) yan zinciri tarafından tetiklendiğini belirtmiştir.[184] İn vivo [187] ve in vitro [187] çalışmalar, K2 vitamininin osteoklast apoptozunu indüklemeye potansiyelini gösterse de, yumurtalıkları alınmış sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışma, MK-4 diyet takviyesinden (günde 50 mg/kg dozunda) sonra osteoklast biyoaktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur.[174] Özetle, mevcut çalışmalar, K2 vitamininin farklı stratejiler yoluyla osteoklastik aktiviteyi azalttığını ve kemik üzerinde anabolik bir etki uyguladığını göstermektedir.

1.2.4. K Vitamini Eksikliği

K vitamini eksikliği klinikte en önemli şekilde K vitamini eksikliğine bağlı kanama (KVEK) olarak ortaya çıkar. Bu durumun üç farklı formu tanımlanmıştır.

Erken KVEK: Daha önceden yenidoğanın hemorajik hastalığı olarak isimlendirilen bu hastalıkta yaşamın ilk 14 günü içerisinde ortaya çıkar. Erken KVEK, plasentadan az K vitamini transferi ve yaşamın ilk günlerindeki yetersiz tüketime bağlı olarak düşük K vitamini depoları sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yenidoğan bağırsak florası daha oluşmadığı için K2 üretimi de yapılamamaktadır. Genellikle anne sütü ile beslenen infantlarda sütün düşük K vitamini içeriği sonucu ortaya çıkar. Gecikmiş beslenme ek risk faktörüdür.

Geç KVEK: Sıklıkla 2-12. haftalar arasında çıkmasına rağmen doğumdan sonraki 6. aya kadar da ortaya çıkabilmektedir. Genellikle tüm vakalar anne sütü tükeden bebeklerdir. Ayrıca gizli K vitamini eksikliğinde kistik fibrozis ve kolestatik karaciğer

hastalığı ek risk faktörüdür. K vitamini profilaksisi olmadan insidans 4-10/100.000 yenidoğandır.

Doğum KVEK: Doğum sırasında veya hemen sonrasında ortaya çıkmaktadır. Gebenin varfarin, fenobarbital veya fenitoin gibi ilaçları kullanımı sonrası plasenta yoluyla bebeğe geçmesi sonucu ortaya çıkar.

KVEK malabsorbsiyonlu her yaştan çocukta ortaya çıkmaktadır. Potansiyel etyolojiler kolestatik karaciğer hastalığı, pankreas hastalıkları ve intestinal rahatsızlıklardır. (Çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kısa bağırsak sendromu gibi.) Uzamış diyareler de özellikle anne sütü ile beslenen infantlarda ortaya çıkabilmektedir.

İnfanlık haricinde diyetle az alım sebebiyle K vitamini eksikliği neredeyse hiç oluşmamaktadır. Ancak geniş spektrumlu antibiyotik ile azalmış alım kombinlenirse bu durumda ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle yoğun bakım ünitelerinde gerçekleşmektedir [128].

1.2.4.1. K Vitamini Eksikliği Semptomları

Erken KVEK'da en sık kanayan bölgeler gastrointestinal kanal, mukozal ve kutanöz doku, umbilikal bağı ve sünnat dokusudur. İntrakraniyal kanama yaygın değildir. Gastrointestinal kanamalar transfüzyon gerektirecek kadar fazla olabilir. Geç KVEK'da ise gastrointestinal ve kutanöz kanamalar ilk bulgu olsa da intrakraniyal kanamalar oldukça yaygındır. Bu durum konvülsiyonlara ve kalıcı nörolojik sekillere sebep olabilir [128].

1.2.5. K Vitamini Profilaksisi ve Replasman Tedavisi

K vitamini eksikliği koagülasyon testlerinden protrombin zamanında (PT) uzama yapmaktadır. K vitamini takviyesi sonrası hızlıca normal değerlere döner ve kanama hızlıca durur. Ancak PT uzaması dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), karaciğer yetmezliği veya nadir kalıtsal pıhtılaşma faktör eksikliklerinde de görülmektedir. K vitamininin (filokinon) normal kan aralığı 0.29 - 2.64 nmol/L olarak bildirilmiştir ancak kantitatif ölçümler için belirlenmiş bir referans aralık bulunmamaktadır [188].

KVEK olan infantlar parenteral 1mg K vitamini almalıdır. Ülkemizde profilaktik olarak bu uygulama tüm yenidoğanlara yapılmaktadır.

1.3. D Vitamini, K Vitamini Etkileşimleri

D ve K vitaminleri osteoindüksiyon özelliklerine sahiptir.[189] Koshihara ve ark. menakinonların, muhtemel hücre dışı matriste cBGP (Kemik Gla proteini) birikmesi ve ayrıca artan BGP gen ekspresyonu yoluyla D3 vitamini kaynaklı mineralizasyonu arttırdığını vurguladı.[190] Gigante ve ark.[191] MK-7, D3 vitaminleri ve her ikisinin bir kombinasyonu ile takviyenin hem mineralizasyon hem de anjiyogenez ile ilgili genlerin ekspresyonunu modüle edebildiğini ve MK-7'nin osteoblast progenitör mezenkimal kök hücreler üzerindeki D3 vitamini etkilerini arttırdığını gösterdi. Çalışma, mezenkimal kök hücreler tarafından kemik gelişimini indüklemeye vitamin MK-7 ile birlikte D3 vitamininin yeni ve güçlü bir etkisini ortaya koymaktadır. Bu moleküler etkilerin nasıl hızlandırılmış kemik iyileşmesine dönüştüğünü doğrulamak için in vivo daha ileri çalışmalar yapılmalıdır [191].

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, kliniğimize başvuran 10-18 yaş arası D vitamini eksikliği olan 77 çocuk örneklem grubu olarak belirlenmiştir. Bu çocuklardan 39 (%51) tanesi üç ay boyunca yalnızca D vitamini tedavisi alırken (**günde 1000 mg oral kolekalsiferol**) 38 (%49) tanesi üç ay boyunca D vitaminine ek olarak K (**günde 1000 mg oral kolekalsiferol + 200 mg oral menakinon**) vitamini tedavisi almıştır. Kan örnekleri tedavi öncesinde ve üç aylık period sonrasında alınmıştır. Örneklemde cinsiyet dağılımı 31 erkek 46 kadından oluşmaktadır (%40 erkek %60 kadın). Tüm örneklemin yaş ortalaması 167.87 ± 22.87 ay (13.99 ± 1.91 yıl) olarak hesaplanmıştır, ayrıca boy ortalaması 159.52 ± 9.33 cm olarak ölçülmüştür.

Çalışma Randomize standart kontrollü klinik araştırma biçiminde tasarlanmış olup, G-Power v3.1.9.4 yazılımı ile 38 kişilik iki örneklem grubunun iki bağımsız grup ortalamasının karşılaştırılması analizinde ortalamalardaki 1 standart sapma değişimi %99 güç ile saptadığı belirlenmiştir. (Etki büyüklüğü 1 kabul edilmiştir.)

Kan testi değerlerinin birimleri sırasıyla şu şekildedir. Lökosit (WBC) $10^3/\mu\text{L}$, Hemoglobin (Hb) g/dL, Platelet (Plt) $10^3/\mu\text{L}$, Albümin (Alb) g/dL, Alkalen Fosfataz (ALP) U/L, Kalsiyum (Ca) mg/dL, Fosfor (P) mg/dL, Demir $\mu\text{g/dL}$, Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) $\mu\text{g/dL}$, B12 vitamini pg/mL, Parathormon (PTH) pg/mL. Osteokalsin (mg/dl).

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Normallik testleri için D'Agostino kıkare normallik testi seçilmiştir. Parametrik gruplar karşılaştırılırken student-T test, Bağımlı gruplar T-test, iki faktörlü ANOVA testleri kullanılırken, non-parametrik gruplarda da Wilcoxon bağımlı grupların karşılaştırılması testi ve Mann Withney-U testi kullanılmıştır. İstatistiksel testler ve görsellerde ise R v4.1.2 yazılım dilinde tidyr v1.1.4, dplyr v1.0.7, ggplot v2.3.3.5, tidyverse v1.3.1, fBasics v4021.92, rstatix v0.7.0 kütüphaneleri kullanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler alttaki tabloda gösterilmiştir.(Tablo 3.1)

Tablo 3.1: Tanımlayıcı istatistikler								
	sayı	min	max	aralık	medyan	ortalama	95 GAO	ss
yas	77	10.25	18	7.75	14.08	13.99	0.43	1.91
yas_ay	77	123	216	93	169	167.87	5.19	22.87
cinsiyet	77	0	1	1	0	0.4	0.11	0.49
boy	77	136	184	48	159.52	159.52	2.12	9.33
kilo	77	31	162	131	55	55.59	3.79	16.7
o_d	77	3.7	19.9	16.2	12	12.14	0.97	4.27
s_d	77	20.22	44	23.78	28	28.53	1.18	5.2
o_ca	77	9	10.5	1.5	9.6	9.64	0.08	0.35
s_ca	77	8.8	10.9	2.1	10.2	10.26	0.08	0.35
o_p	77	2.9	5.8	2.9	4.2	4.21	0.13	0.58
s_p	77	3.2	5.4	2.2	4.3	4.44	0.09	0.4
o_alp	77	11.5	574	562.5	157	164.61	22.41	98.73
s_alp	77	32	304	272	112	121.73	13.64	60.09
o_pth	77	16.6	194.5	177.9	72	73.31	6.86	30.21
s_pth	77	9.5	93	83.5	52	53.17	3.99	17.59
o_b12	77	142	2000	1858	313	390.18	54.91	241.92
s_b12	77	300	1767	1467	420	494.49	43.6	192.1
o_demir	77	15	581	566	71	80.31	16.05	70.71
s_demir	77	21	891	870	60	80.09	22.49	99.1
o_tdbk	77	233	452	219	346	343.81	11.62	51.21
s_tdbk	77	177	392	215	292	277.22	8.9	39.23
o_wbc	77	8.5	127000	126991.5	7200	9344.98	3147.74	13868.42
s_wbc	77	1200	109000	107800	8000	9872.89	2645.89	11657.35
o_plt	77	29700	394000	364300	259000	268706.6	15243.75	67161.33
s_plt	77	125000	494000	369000	302000	328184.2	17759.06	78243.33
o_alb	77	3.8	73.6	69.8	4.8	5.7	1.78	7.85
s_alb	77	4.2	82	77.8	4.9	5.95	1.99	8.79
o_osteokalsin	24	4.8	98.8	94	27	33.41	9.83	23.27
s_osteokalsin	23	4.9	79	74.1	42	45.35	8.1	18.72
s_hb	77	9	16.2	7.2	13.6	13.44	0.25	1.12
s_htc	77	30	49	19	40.2	40.5	0.64	2.82
o_hb	77	7.32	16.3	8.98	13.3	13.09	0.34	1.5
o_htc	77	21	48	27	40	39.53	1	4.4
tedavi	77	0	1	1	0	0.49	0.11	0.5

o_ işareti olan ölçümler tedavi öncesi s_ olan ölçümler ise tedavi sonrası yapılmıştır. 95 GAO: %95 güven aralığı ortalama değerini belirtmektedir. Yani örnek olarak yaş için 13.99 yıl $\pm$ 0.43 değeri %95 güven aralığının üst ve alt sınırını belirtmektedir. ss: Standart sapma, Tedavi değişkeninde ise 1: D vitamini + K vitamini tedavisini, 0: Yalnızca D vitamini tedavisi alan katılımcıları göstermektedir. Cinsiyette de benzer şekilde 0: Kadın, 1:Erkek katılımcılar için kullanılmıştır.

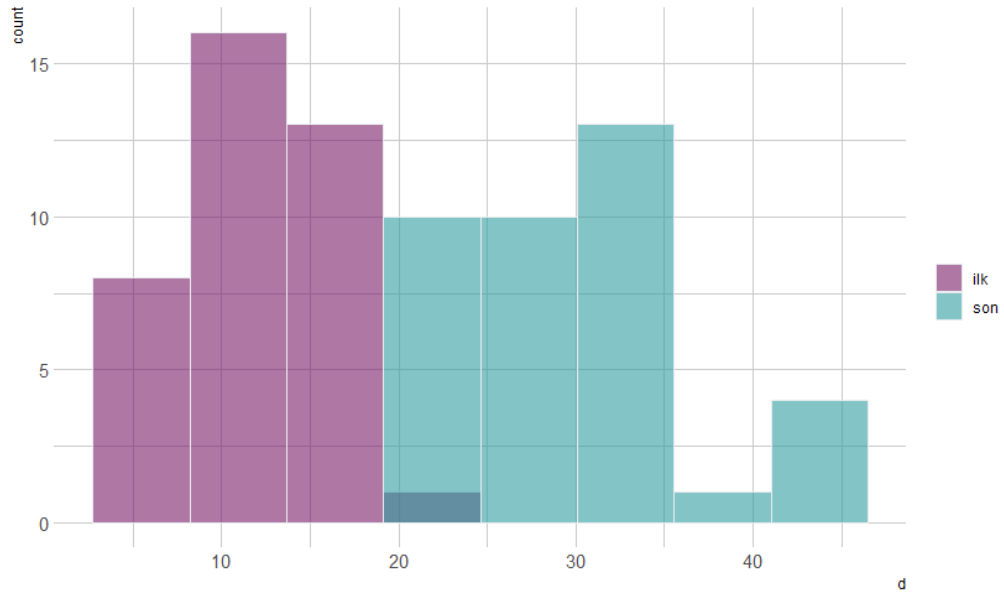
Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri tedavi biçimine göre gruplandırıldığında aşağıdaki tablo ortaya çıkmaktadır. (Tablo 3.2)

Tablo 3.2: Tedavi gruplarına ve tedavi zamanına göre tanımlayıcı istatistikler								
	sayı	min	max	aralık	medyan	ortalama	95 GAO	ss
yas_0	39	10.25	18	7.75	14.17	13.96	0.61	1.87
yas_1	38	10.25	17.67	7.42	14.04	14.02	0.65	1.97
cins_0	39	0	1	1	0	0.41	0.16	0.5
cins_1	38	0	1	1	0	0.39	0.16	0.5
boy_0	39	136	184	48	159.52	159.95	3.29	10.14
boy_1	38	136	177	41	159.76	159.08	2.8	8.53
kilo_0	39	35	87	52	54	53.76	4.16	12.82
kilo_1	38	31	162	131	55	57.46	6.55	19.93
o_d_0	39	3.7	19.9	16.2	11.09	11.9	1.46	4.51
o_d_1	38	5.7	19.4	13.7	12.07	12.38	1.33	4.05
s_d_0	39	21	34	13	28	27.25	1.16	3.59
s_d_1	38	20.22	44	23.78	30	29.84	2.05	6.22
o_ca_0	39	9	10.4	1.4	9.5	9.57	0.11	0.33
o_ca_1	38	9	10.5	1.5	9.7	9.71	0.12	0.36
s_ca_0	39	9.5	10.8	1.3	10.2	10.17	0.09	0.27
s_ca_1	38	8.8	10.9	2.1	10.3	10.35	0.13	0.41
o_p_0	39	2.9	5.8	2.9	4.1	4.16	0.2	0.62
o_p_1	38	3	5.3	2.3	4.21	4.27	0.18	0.54
s_p_0	39	3.2	5.4	2.2	4.2	4.42	0.14	0.43
s_p_1	38	3.8	5.2	1.4	4.3	4.47	0.12	0.36
o_alp_0	39	64	411	347	160	164.07	26.11	80.55
o_alp_1	38	11.5	574	562.5	154.5	165.16	37.99	115.58
s_alp_0	39	42	282	240	111	117.48	15.77	48.65
s_alp_1	38	32	304	272	122.86	126.09	23.12	70.34
o_pth_0	39	16.6	194.5	177.9	72.1	76.09	11.17	34.47
o_pth_1	38	29.5	137	107.5	71.25	70.45	8.3	25.26
s_pth_0	39	9.5	93	83.5	54	57.28	6.29	19.4
s_pth_1	38	24	79	55	45	48.95	4.79	14.59
o_b12_0	39	201	2000	1799	313	420.59	97.73	301.47
o_b12_1	38	142	761	619	313.5	358.97	51.86	157.79
s_b12_0	39	320	809	489	403	483.15	43.78	135.06
s_b12_1	38	300	1767	1467	450	506.13	78.33	238.3
o_demir_0	39	15	581	566	65	80.1	29.29	90.34
o_demir_1	38	15	173	158	79.65	80.52	14.28	43.44
s_demir_0	39	21	891	870	60	88.05	44.05	135.9
s_demir_1	38	28	150	122	60	71.93	10.74	32.67
o_tdbk_0	39	233	452	219	343.81	340.8	17.36	53.56
o_tdbk_1	38	243	452	209	348	346.91	16.17	49.21
s_tdbk_0	39	219	392	173	292	283.38	11.75	36.24
s_tdbk_1	38	177	350	173	291	270.91	13.68	41.6
o_wbc_0	39	8.5	18300	18291.5	7280	7817.14	1026.65	3167.1
o_wbc_1	38	4500	127000	122500	7190	10913.03	6405.49	19487.82
s_wbc_0	39	5000	12000	7000	8400	8663.08	678.44	2092.89
s_wbc_1	38	1200	109000	107800	8000	11114.55	5416.03	16477.52
o_plt_0	39	29700	394000	364300	258000	258530.8	23592.52	72779.93
o_plt_1	38	172000	384000	212000	270353.3	279150.2	19732.1	60032.22
s_plt_0	39	125000	482000	357000	302000	317794.9	24592.89	75865.94
s_plt_1	38	159000	494000	335000	339092.1	338847	26363.5	80207.35
o_alb_0	39	4.2	5.7	1.5	4.8	4.82	0.11	0.35
o_alb_1	38	3.8	73.6	69.8	4.8	6.6	3.67	11.17
s_alb_0	39	4.3	5.95	1.65	4.9	4.94	0.11	0.35
s_alb_1	38	4.2	82	77.8	4.9	6.99	4.11	12.5
o_osteokalsin_0	14	13.2	98.8	85.6	27	31.49	13.59	23.53
o_osteokalsin_1	10	4.8	72	67.2	30.85	36.09	17.09	23.89
s_osteokalsin_0	14	27.4	72	44.6	42	44.04	8.84	15.3
s_osteokalsin_1	9	4.9	79	74.1	44	47.38	18.44	23.99
o_hb_0	39	9.79	16.3	6.51	13.3	13.21	0.48	1.49
o_hb_1	38	7.32	16	8.68	13.1	12.96	0.5	1.52
s_hb_0	39	11.3	16.2	4.9	13.6	13.56	0.33	1.02
s_hb_1	38	9	15	6	13.7	13.31	0.4	1.22
o_htc_0	39	32	48	16	40	39.56	1.23	3.8
o_htc_1	38	21	48	27	39.85	39.5	1.64	4.99
s_htc_0	39	36	49	13	40	40.51	0.86	2.67
s_htc_1	38	30	45	15	40.45	40.48	0.99	3

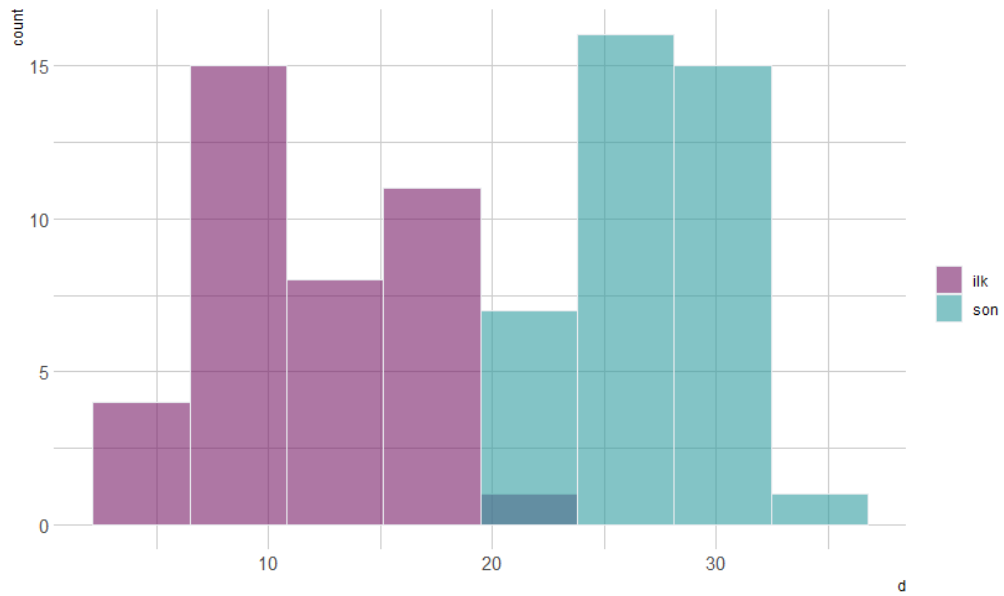
_0: yalnızca D vitamini tedavisi alan katılımcıları göstermektedir. _1 ise D vitamini + K vitamini tedavisi alan katılımcıları göstermektedir.

D vitamini

Serum D vitamini düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.1 ve şekil 3.2 de verilmiştir.

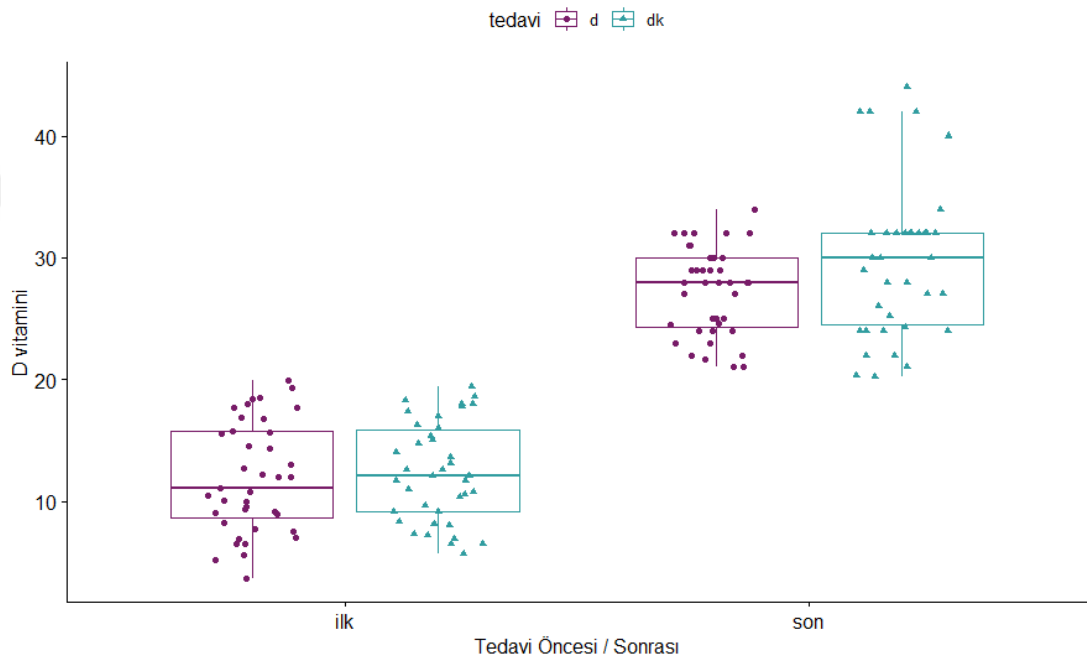


Şekil 3.1: D vitamini tedavisi alanlar serum D vitamini düzeyi histogram



Şekil 3.2: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum D vitamini düzeyi histogram

D vitamini her iki grupta da tedavi sonrası normal dağılırken (D vitamini $p = 0.089$, D+K vitamini $p = 0.303$) tedavi öncesi değerleri normal dağılmamaktadır. (D vitamini $p = 0.038$, D+K vitamini $p=0.024$). Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları ise Wilcoxon hipotez testi ve T testi ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum D vitamini düzey ortalamaları Mann Withney-U testi ile incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p=0.596$) (Şekil 3.3)



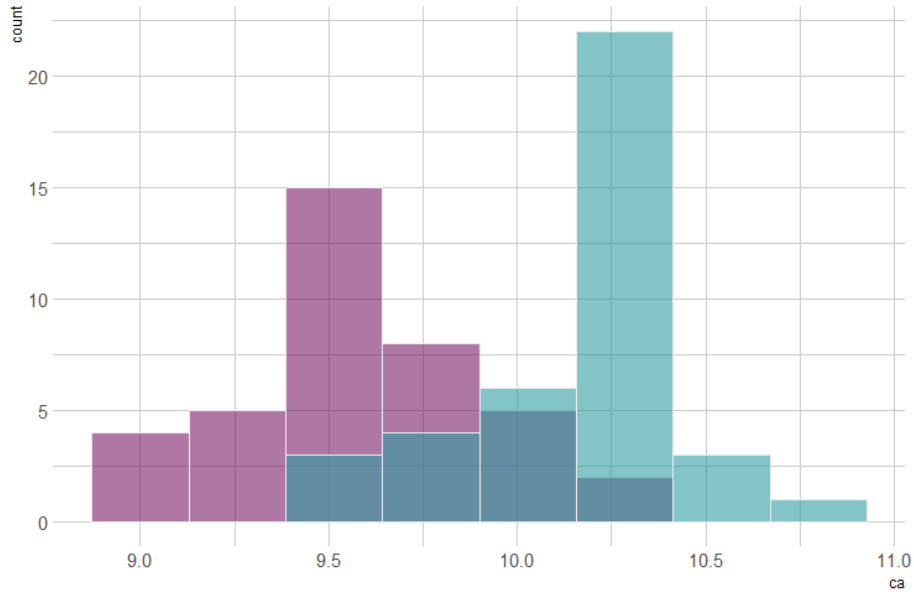
Şekil 3.3: Serum D vitamini düzeyi kutu grafiği

Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum D vitamini düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0.029$) Grupların ortalamalarına bakıldığında yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi D vitamini düzeyi 11.9 ng/mL (± 4.57) ölçülürken tedavi sonrası 27.25 ng/mL (± 3.59) ile %128 artış görülmektedir. D+K vitamini tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi serum D vitamini düzeyi 12.07 ng/mL (± 4.05)

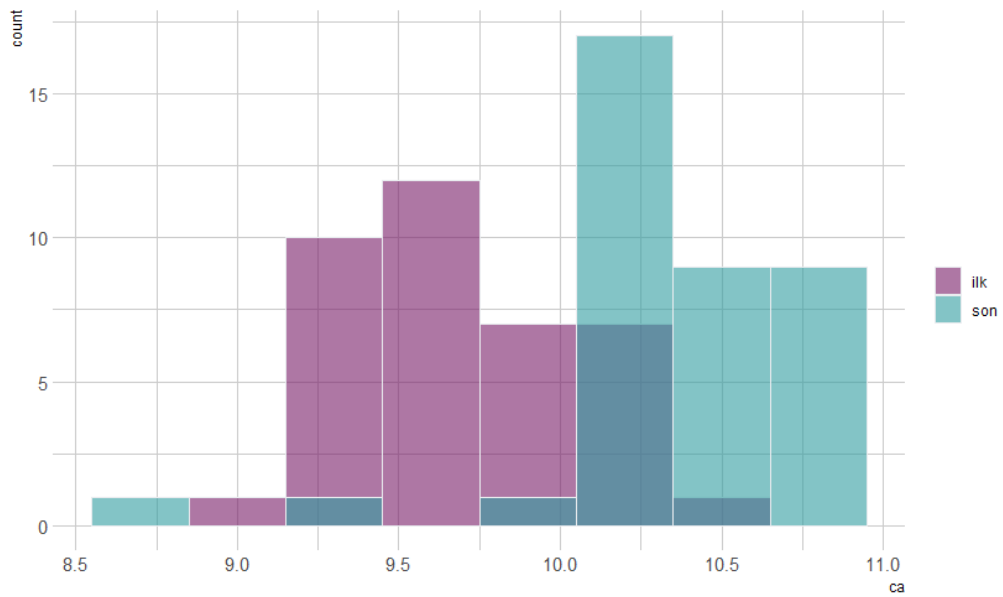
ölçülürken tedavi sonrasında 29.84 ng/mL (± 6.22) ile %147 artış görülmüştür. (Şekil 3.3)

Kalsiyum

Serum Ca düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.4 ve şekil 3.5 de verilmiştir.

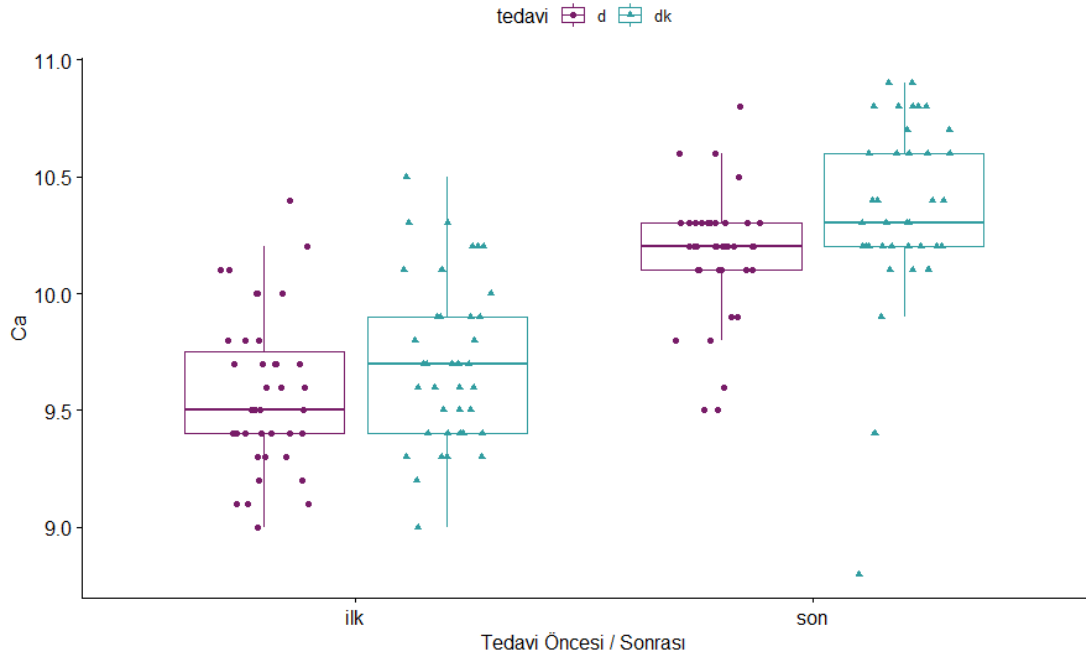


Şekil 3.4: D vitamini tedavisi alanlar serum Ca düzeyi histogram



Şekil 3.5: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum Ca düzeyi histogram

Serum Ca düzeyi tedavi öncesi her iki grupta ve tedavi sonrası yalnızca D vitamini alan grupta normal dağılırken (D vitamini tedavi öncesi $p=0.394$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.537$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.492$) D+K vitamini tedavisi alan grupta normal dağılmamaktadır. (D+K vitamini tedavi sonrası $p<0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları T-test ve student T-test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum Ca düzey ortalamaları Student T-test testi ile incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p=0.092$) (Şekil 3.6)

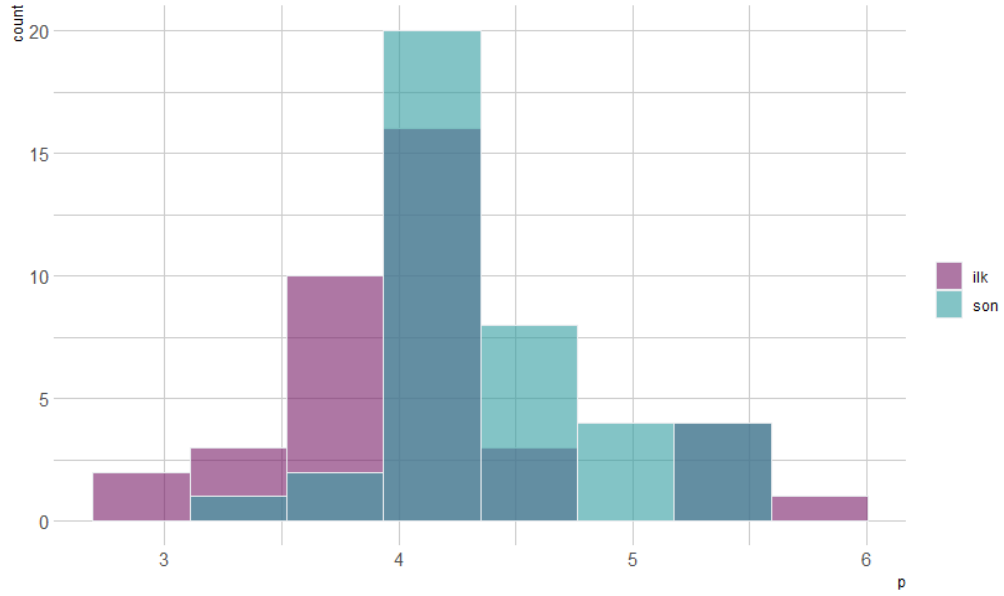


Şekil 3.6: Serum Ca düzeyi kutu grafiği

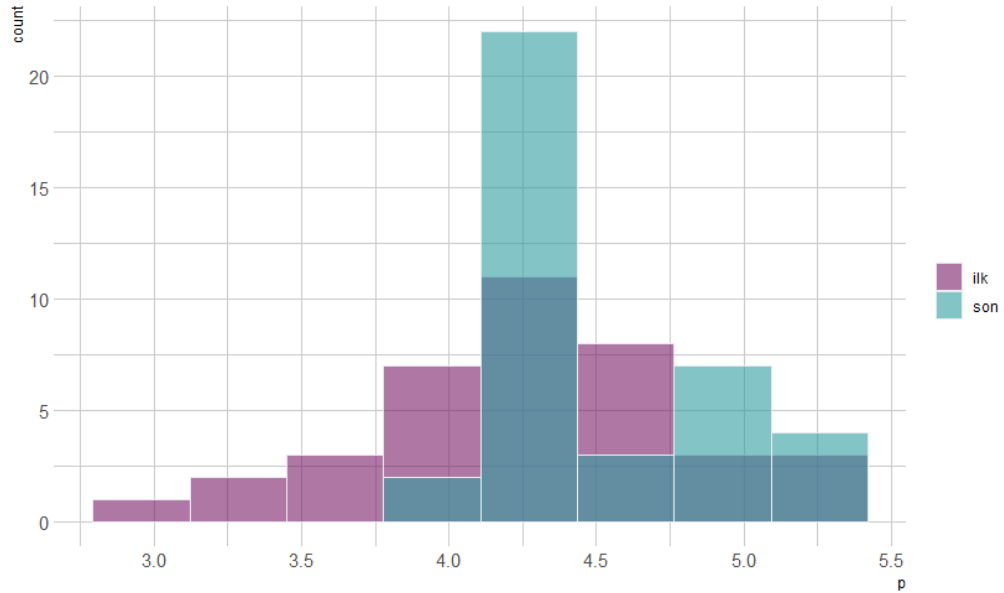
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum Ca düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0.007$) Grupların ortalamalarına bakıldığında yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi serum Ca düzeyi 9.57 mg/dl (± 0.33) ölçülürken tedavi sonrası 9.71 mg/dl (± 0.36) ile %1.4 artış görülmektedir. D+K vitamini tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi serum Ca düzeyi 10.17 mg/dl (± 0.27) ölçülürken tedavi sonrasında 10.35 mg/dl (± 0.41) ile %1.7 artış görülmüştür. (Şekil 3.6)

Fosfor

Serum P düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.7 ve şekil 3.8 de verilmiştir.

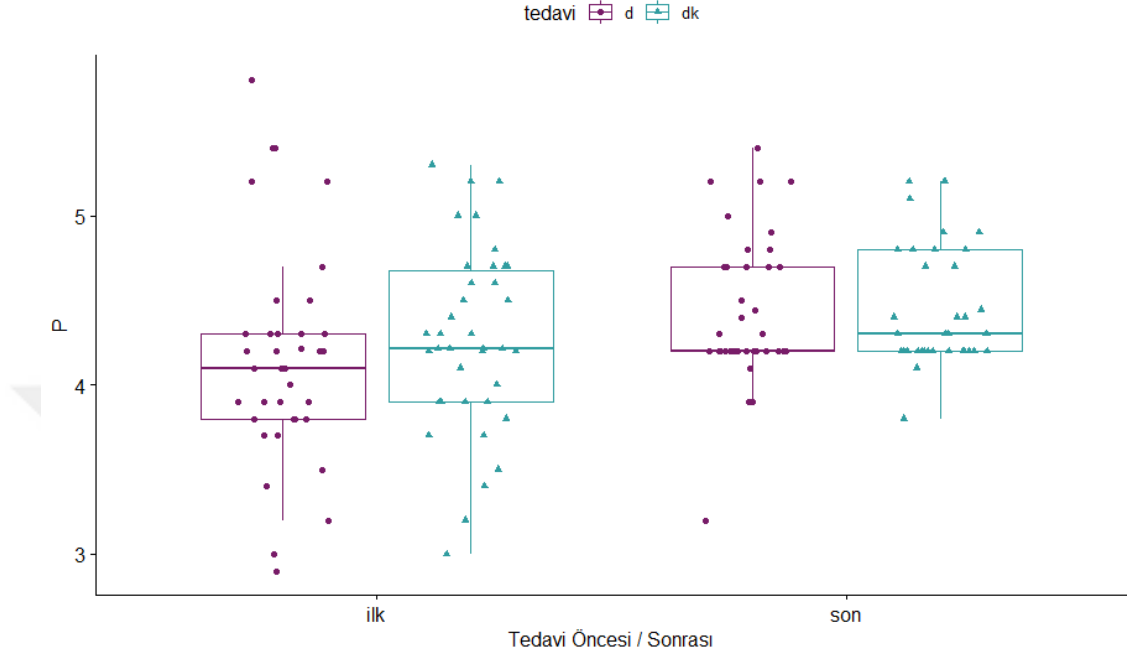


Şekil 3.7: D vitamini tedavisi alanlar serum P düzeyi histogram



Şekil 3.8: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum P düzeyi histogram

Serum P düzeyi tüm dört grupta da normal dağılıma sahiptir. (D vitamini tedavi öncesi $p = 0.118$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.366$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.874$, D+K vitamini tedavi sonrası $p=0.132$) Bu sebeple bu gruplar iki faktörlü ANOVA test ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.9: Serum P düzeyi kutu grafiği

Tablo 3.3: Serum P düzeyi iki faktörlü ANOVA sonuçları

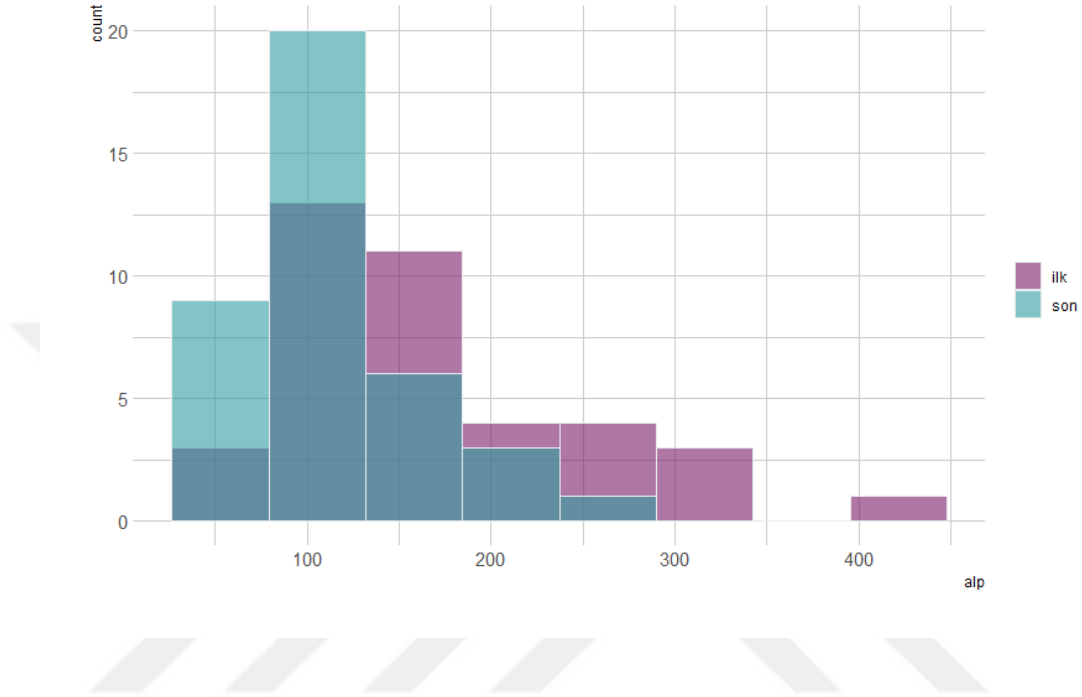
	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Tedavi	1	0.24	0.2412	0.970	0.32623
Zaman	1	2.06	2.0633	8.299	0.00454 **
Residuals	151	37.54	0.2486		

Signif. Codes: 0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

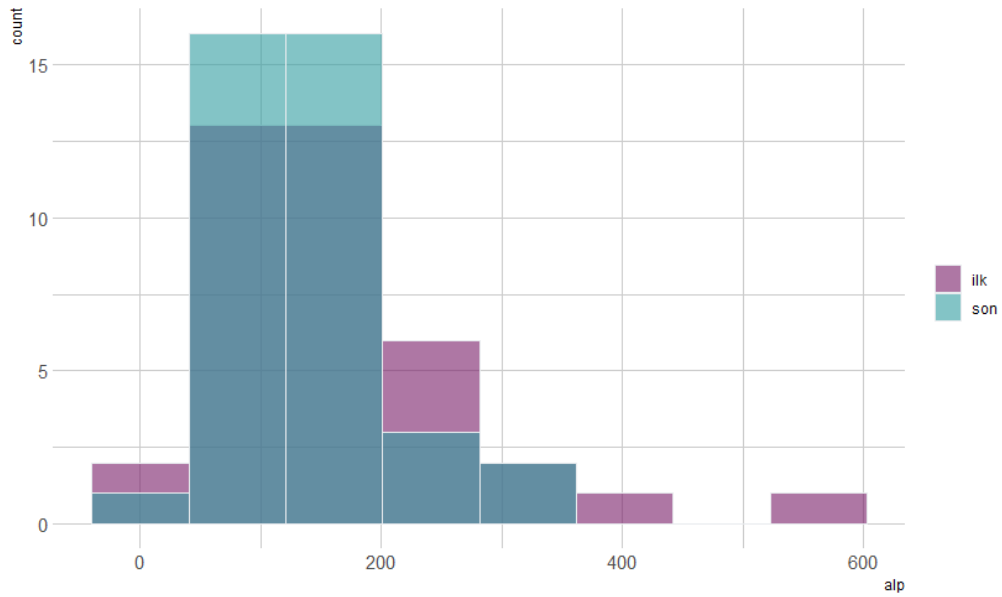
İki faktörlü ANOVA testi sonuçları incelendiğinde iki tedavi biçiminde de tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum P düzeyinin istatistiksel olarak fark bulunduğu ortaya çıkmaktadır. ($p=0.004$) Ancak tedavi biçimine göre herhangi bir istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözükmemektedir. Grupların ortalamalarına bakıldığında yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi serum P düzeyi 4.16 mg/dl (± 0.62) ölçülürken tedavi sonrası 4.42 mg/dl (± 0.43) ile %6.2 artış görülmektedir. D+K vitamini tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi serum P düzeyi 4.27 mg/dl (± 0.54) ölçülürken tedavi sonrasında 4.47 mg/dl (± 0.36) ile %3.5 artış görülmüştür. (Şekil 3.9)

Alkalen Fosfataz

Serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.10 ve şekil 3.11 de verilmiştir.

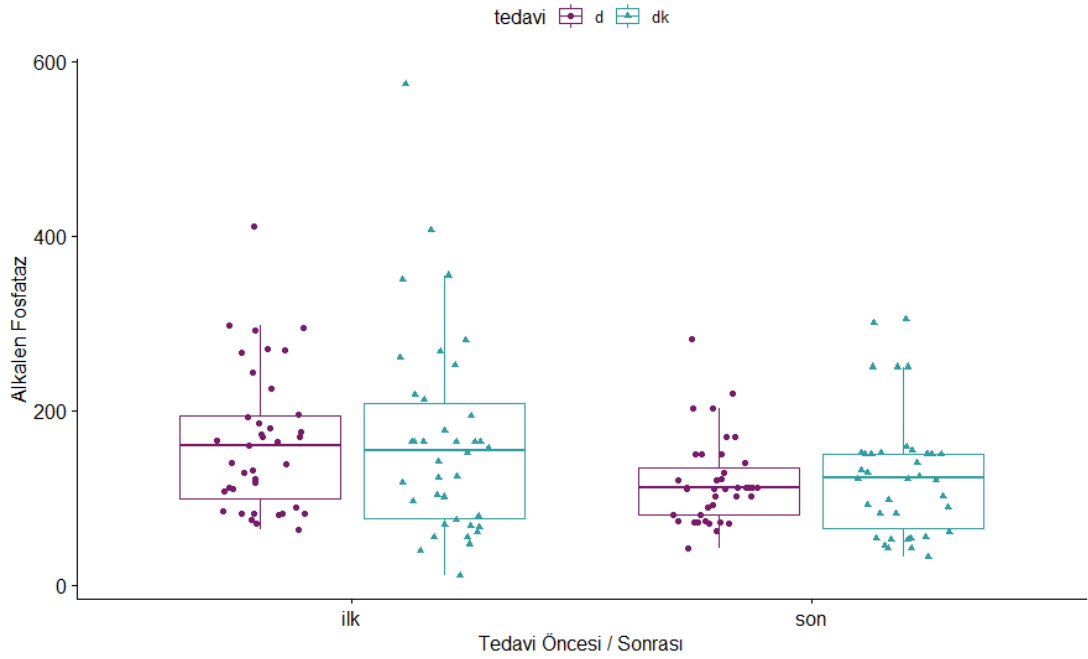


Şekil 3.10: D vitamini tedavisi alanlar serum ALP düzeyi histogram



Şekil 3.11: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum ALP düzeyi histogram

Serum ALP düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ve D+K vitamini tedavisi alan iki grupta tedavi öncesi ve sonrası hiçbir grupta normal dağılım göstermemiştir. (D vitamini tedavi öncesi $p = 0.209$, D vitamini tedavi sonrası $p < 0.001$, D+K vitamini tedavi öncesi $p < 0.001$, D+K vitamini tedavi sonrası $p = 0.132$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum ALP düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p = 0.423$) (Şekil 3.12)

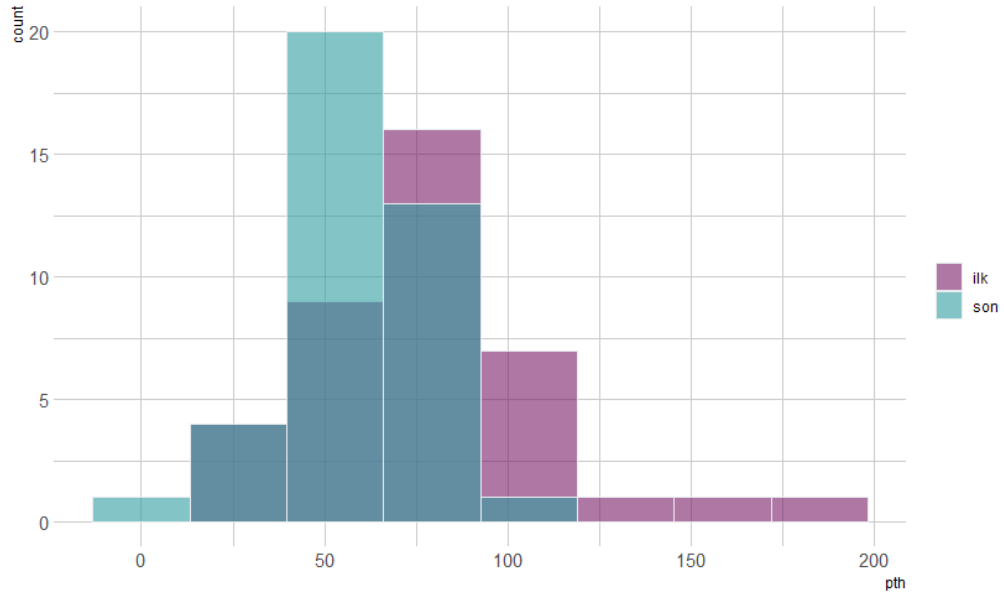


Şekil 3.12: Serum ALP düzeyi kutu grafiği

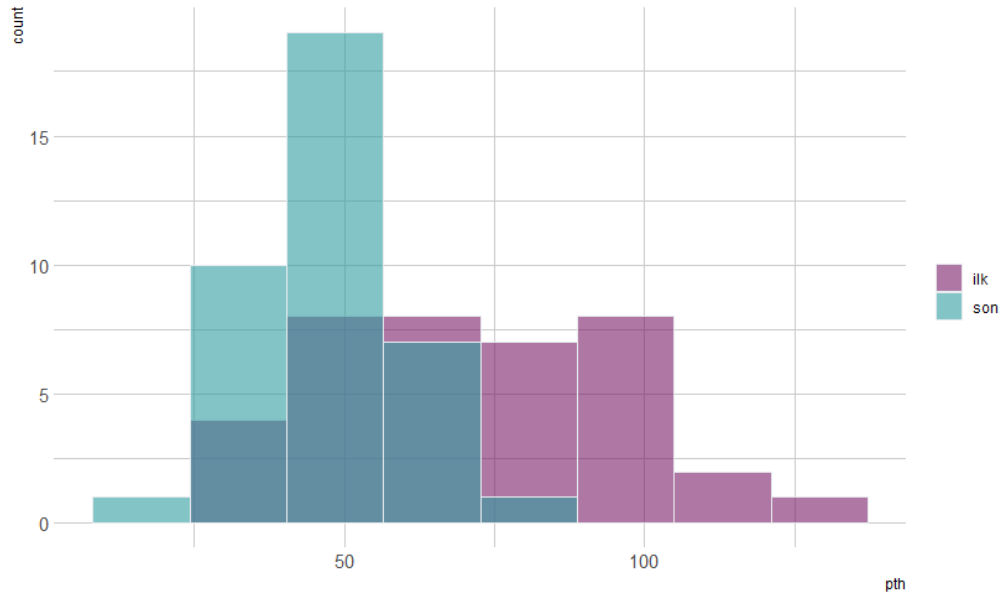
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum ALP düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p < 0.001$, D+K vitamini $p < 0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum ALP düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülemediği. ($p = 0.617$)

Parathormon

Serum parathormon (PTH) düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.13 ve şekil 3.14 de verilmiştir.



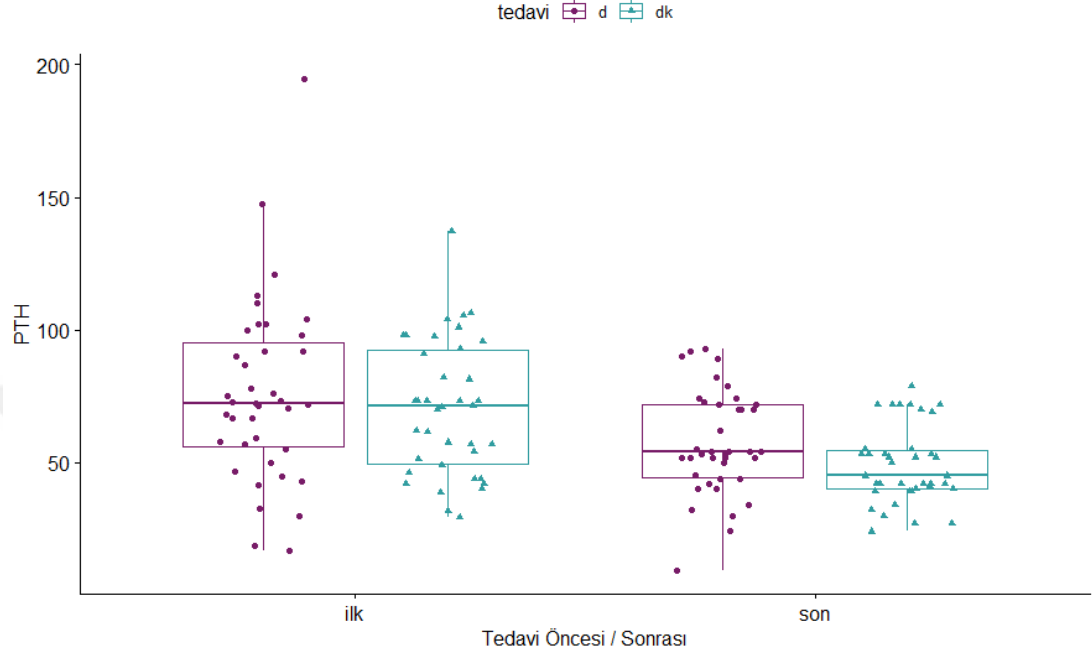
Şekil 3.13: D vitamini tedavisi alanlar serum PTH düzeyi histogram



Şekil 3.14: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum PTH düzeyi histogram

Serum PTH düzeyi tedavi sonrası her iki grupta ve tedavi öncesi D+K vitamini tedavisi alan grupta normal dağılırken (D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.502$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.993$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.332$) yalnızca D vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi normal dağılmamaktadır. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.002$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-

U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları T-test ve Wilcoxon ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum PTH düzey ortalamaları Mann Withney-U testi ile incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. ($p=0.517$) (Şekil 3.15)

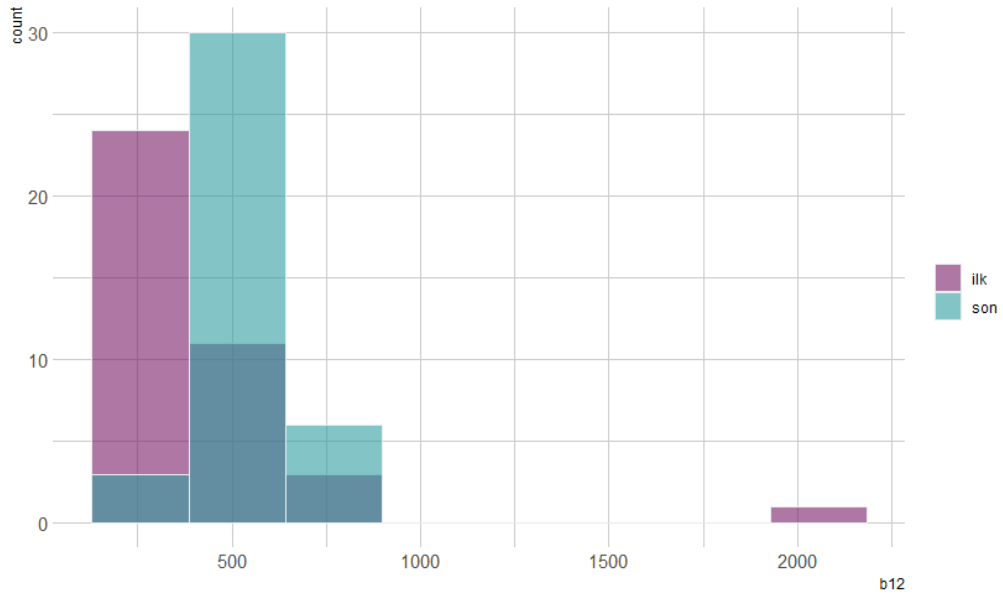


Şekil 3.15: Serum PTH düzeyi kutu grafiği

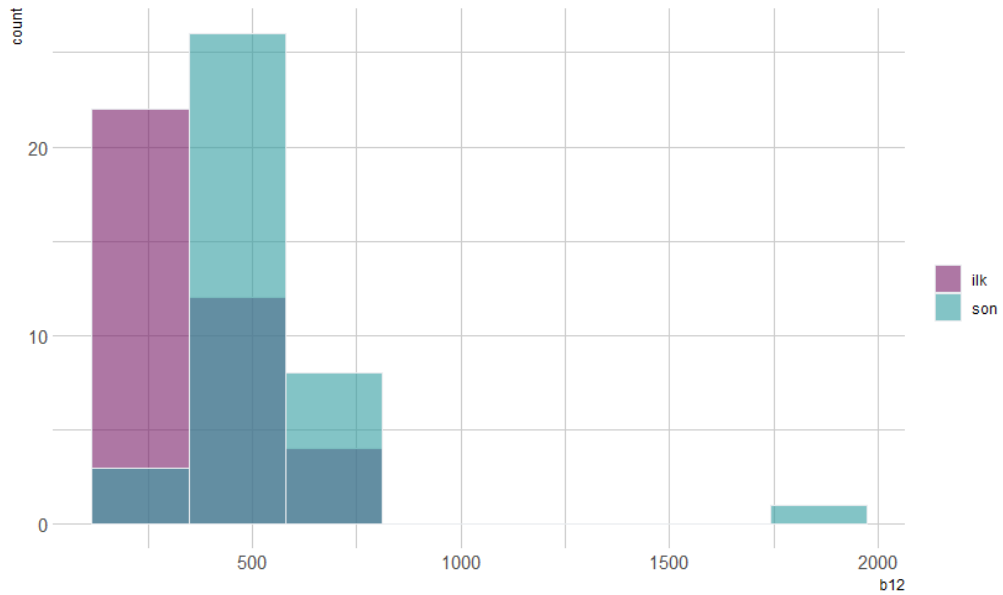
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum PTH düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0.036$) Grupların ortalamalarına bakıldığında yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi serum PTH düzeyi 76.09 pg/mL (± 34.47) ölçülürken tedavi sonrası 57.28 pg/mL (± 19.4) ile %24.7 azalma görülmektedir. D+K vitamini tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi serum PTH düzeyi 70.45 pg/mL (± 25.26) ölçülürken tedavi sonrasında 48.95 pg/mL (± 14.59) ile %30.5 azalma görülmüştür. (Şekil 3.15)

B12

Serum B12 vitamin düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.16 ve şekil 3.17 de verilmiştir.

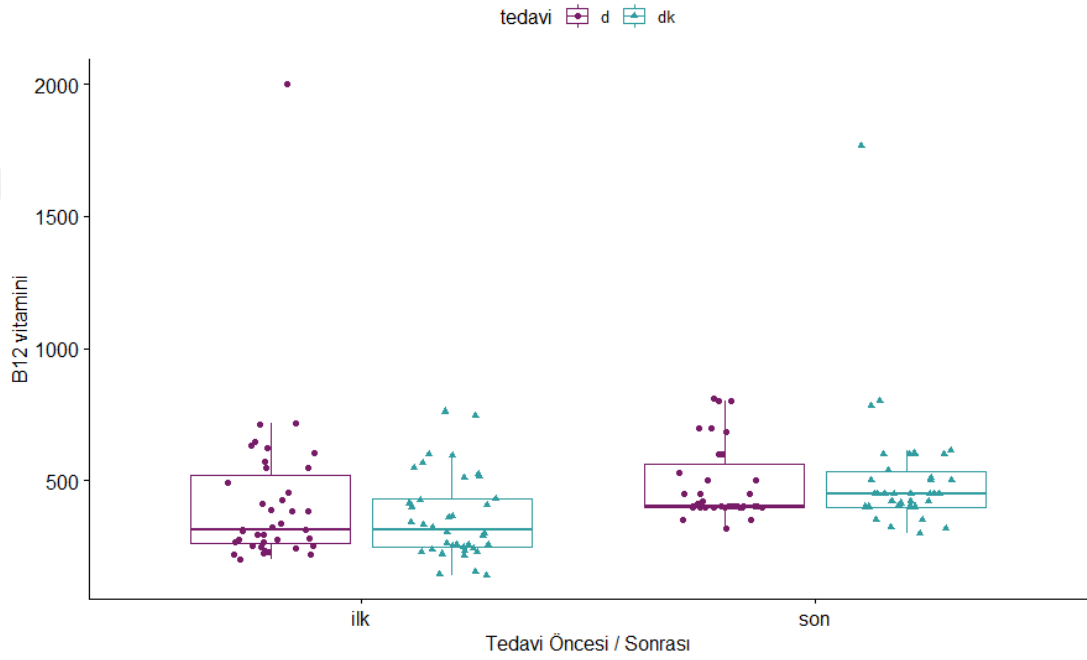


Şekil 3.16: D vitamini tedavisi alanlar serum B12 düzeyi histogram



Şekil 3.17: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum B12 düzeyi histogram

Serum B12 düzeyi yalnızca D+K vitamini tedavisi alan tedavi öncesi grupta normal dağılım göstermiştir. (D vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.007$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.063$, D+K vitamini tedavi sonrası $p<0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum B12 vitamin düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.432$) (Şekil 3.18)

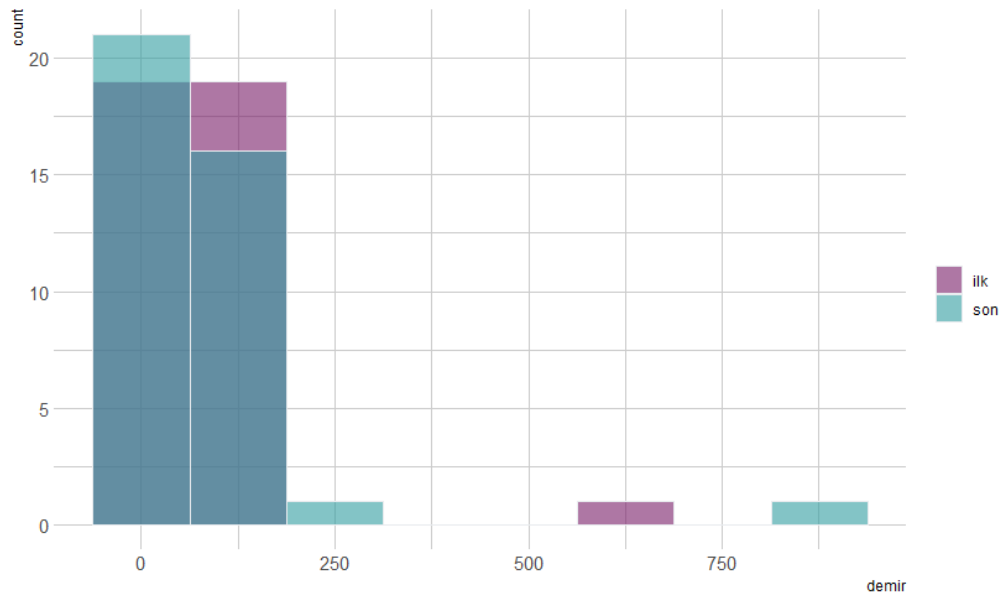


Şekil 3.18: Serum B12 düzeyi kutu grafiği

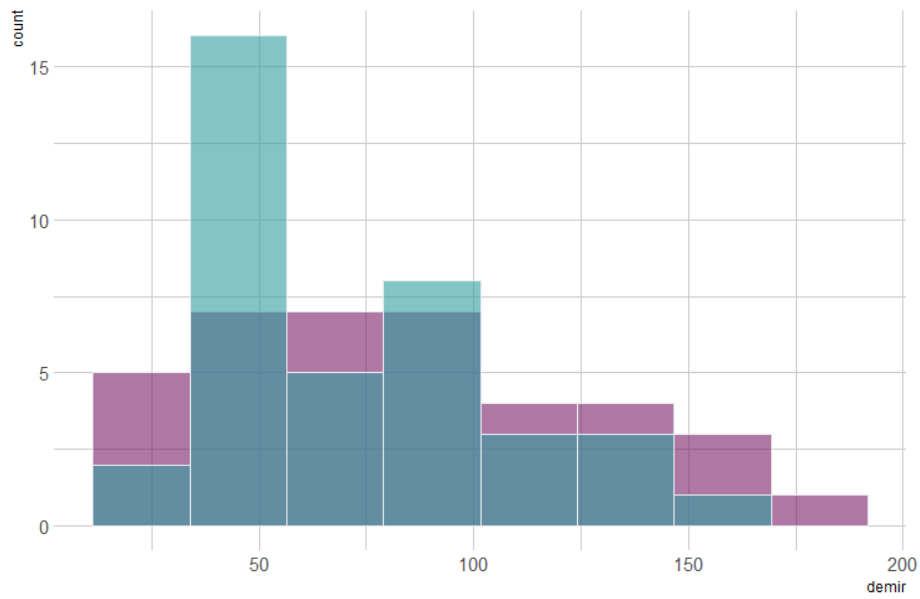
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum B12 vitamin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum B12 vitamini düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülememiştir. ($p=0.579$) (Şekil 3.18)

Demir

Serum demir düzeyleri incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.19 ve şekil 3.20 de verilmiştir.



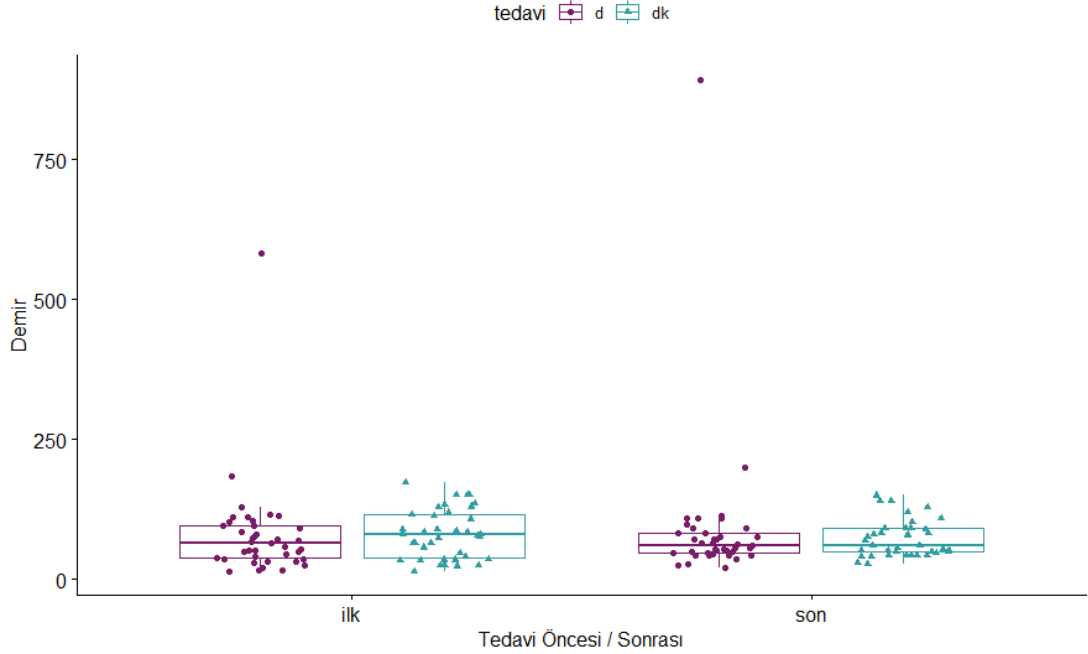
Şekil 3.19: D vitamini tedavisi alanlar serum demir düzeyi histogram



Şekil 3.20: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum demir düzeyi histogram

Serum demir düzeyi yalnızca D+K vitamini tedavisi alan tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta normal dağılım göstermiştir. (D vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D vitamini tedavi sonrası $p<0.001$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.155$, D+K vitamini tedavi sonrası $p=0.087$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test

ve T-test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum demir düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.271$) (Şekil 3.21)

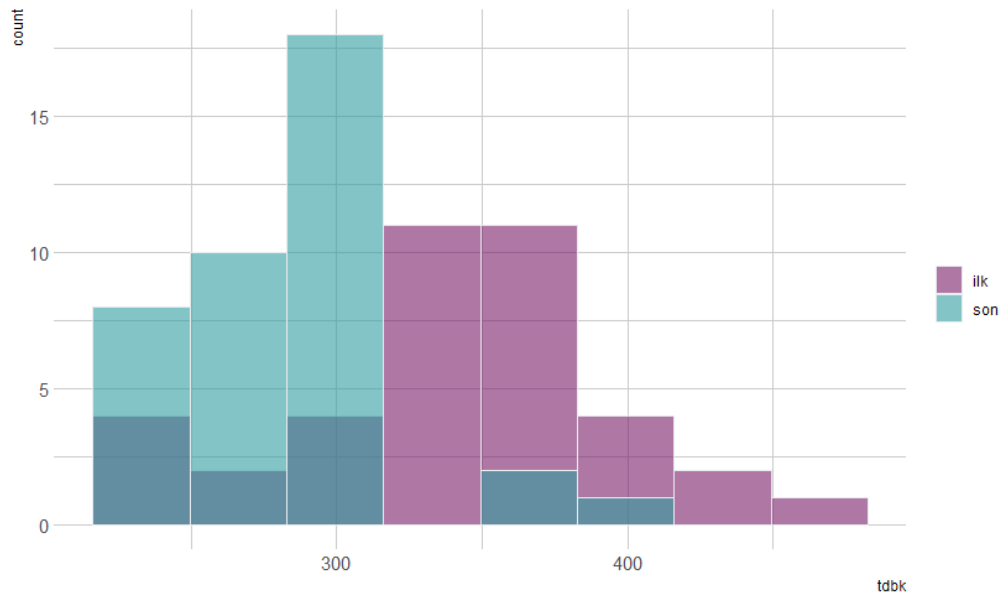


Şekil 3.21: Serum demir düzeyi kutu grafiği

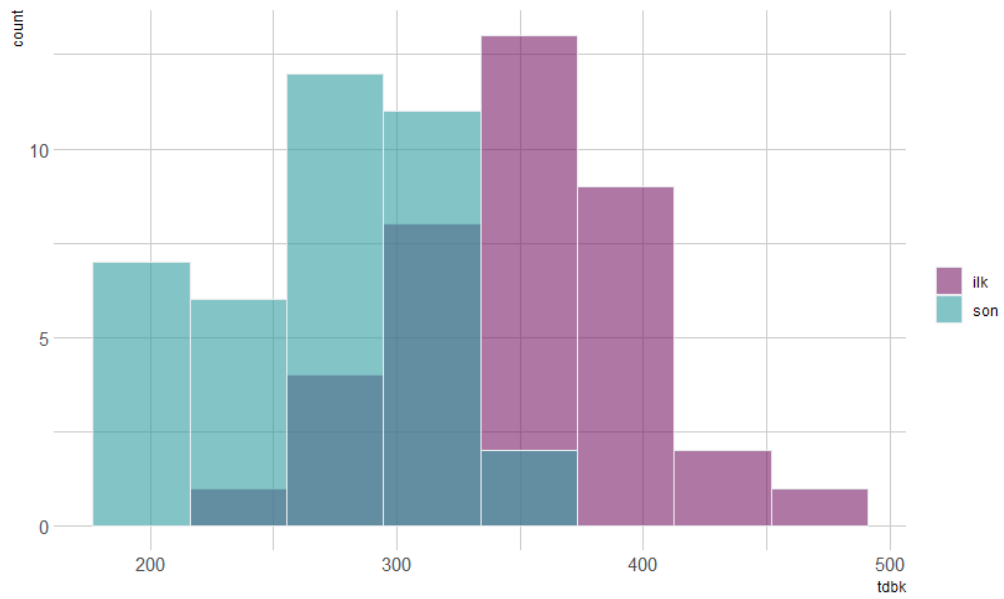
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alanlarda serum demir düzeyi tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. ($p=0.504$) Ancak D+K vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası serum demir düzeyleri karşılaştırıldığında grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. ($p=0.044$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum demir düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı görülemediği. ($p=0.747$) (Şekil 3.21)

Total Demir Bağlama Kapasitesi

Serum total demir bağlama kapasiteleri (TDBK) incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.22 ve şekil 3.23 de verilmiştir.



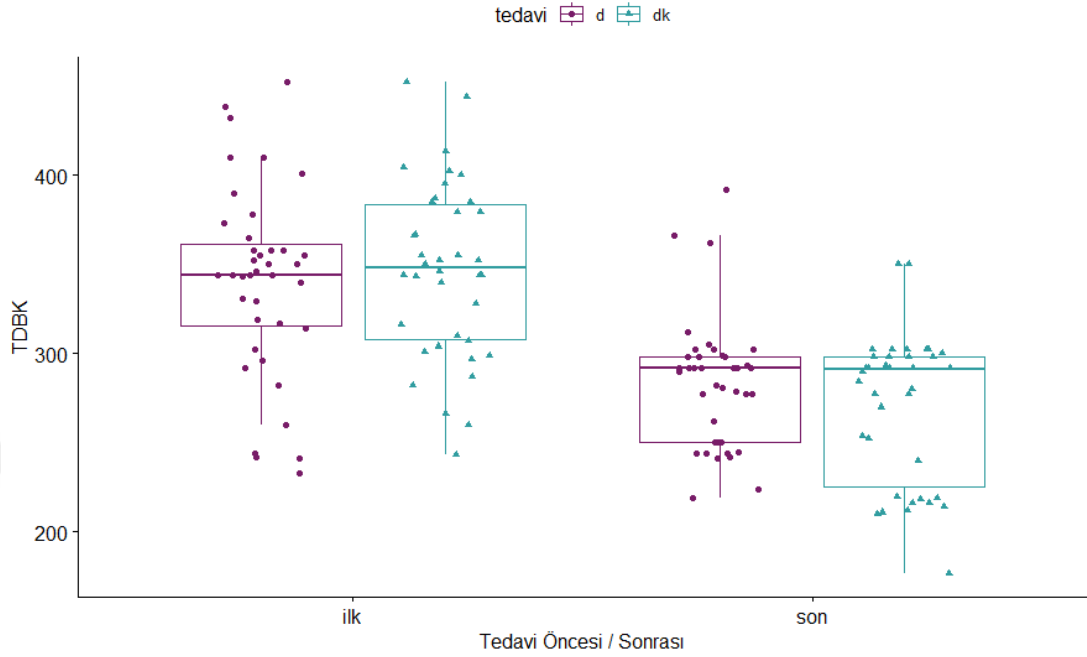
Şekil 3.22: D vitamini tedavisi alanlar TDBK düzeyi histogram



Şekil 3.23: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum TDBK düzeyi histogram

Serum TDBK düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi alan tedavi sonrası grupta normal dağılım göstermemiştir. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.866$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.192$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.961$, D+K vitamini tedavi sonrası $p=0.381$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark student T-test ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ve T-test ile test edilmiştir. D

vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum demir düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.603$) (Şekil 3.24)

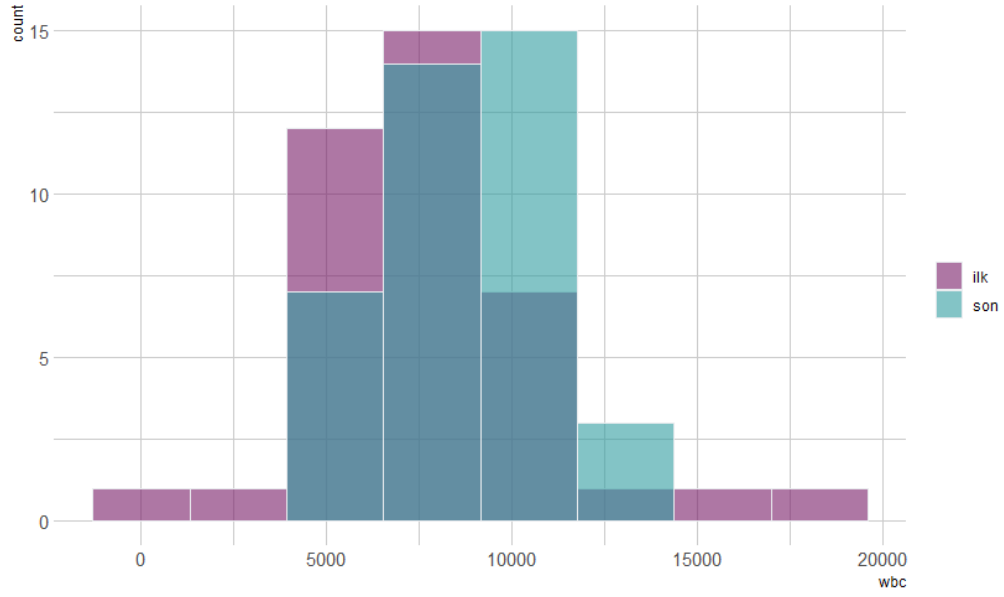


Şekil 3.24: Serum TDBK düzeyi kutu grafiği

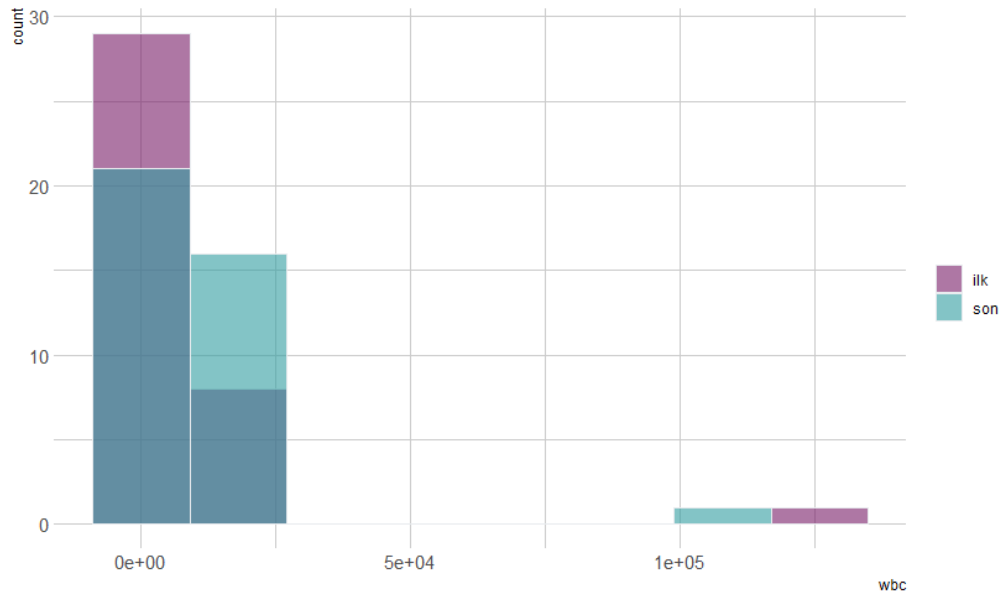
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası serum TDBK düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum TDBK düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. ($p=0.458$)

Lökosit

Serum lökosit sayısı (WBC) incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.25 ve şekil 3.26 de verilmiştir.



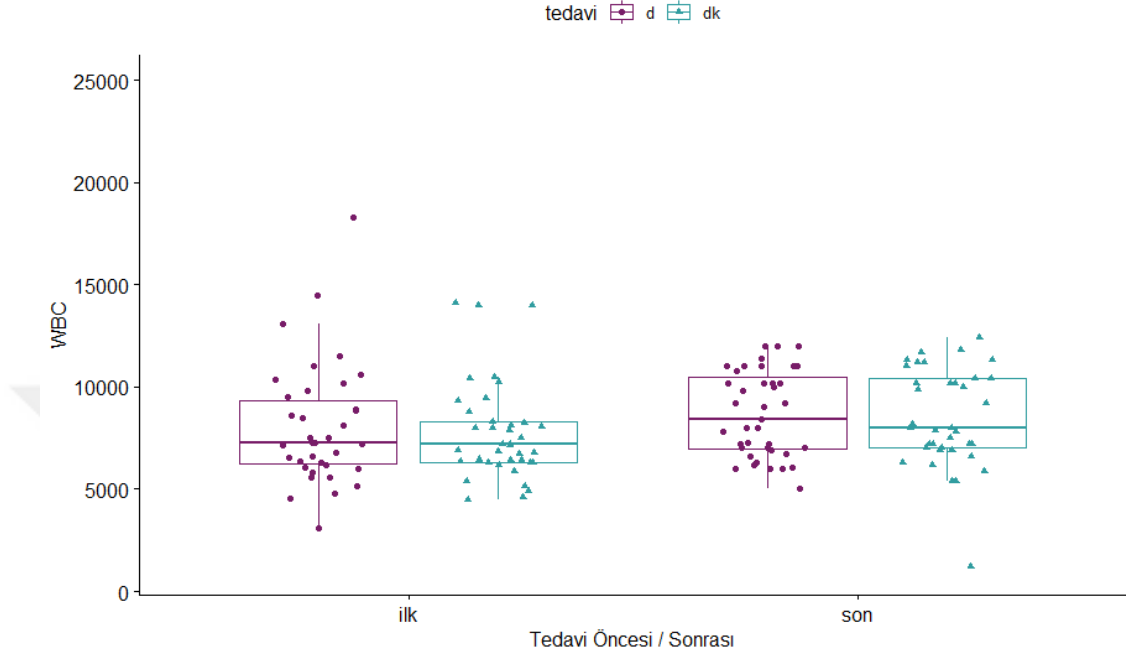
Şekil 3.25: D vitamini tedavisi alanlar TDBK düzeyi histogram



Şekil 3.26: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum TDBK düzeyi histogram

Serum WBC düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi ve D+K vitamini tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında hiçbir grupta normal dağılım göstermemiştir. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.003$, D vitamini tedavi sonrası $p<0.001$, D+K vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D+K vitamini tedavi sonrası $p<0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem

grup ortalamaları Wilcoxon test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum WBC düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.898$) (Şekil 3.27)

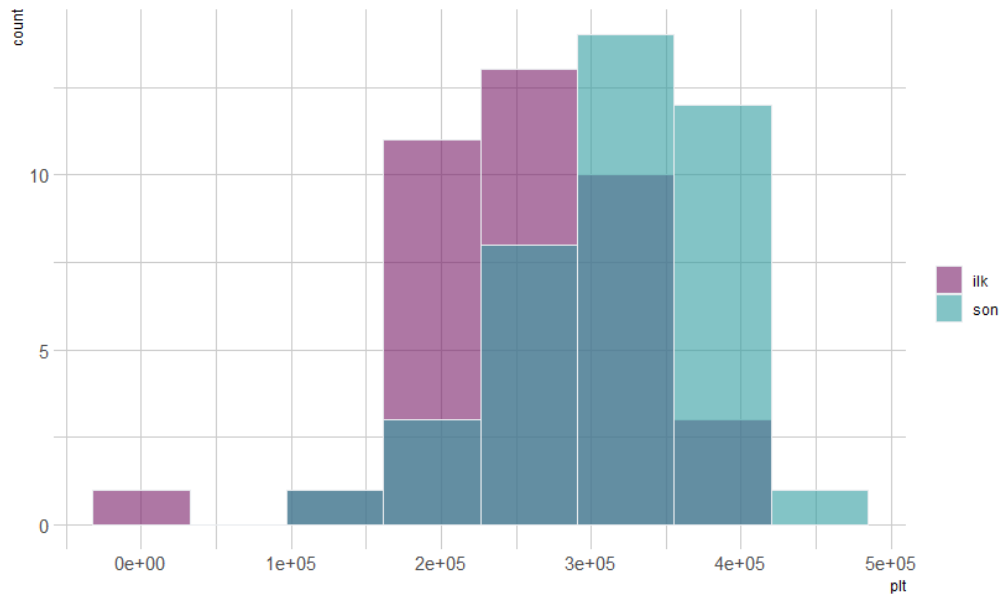


Şekil 3.27: Serum WBC düzeyi kutu grafiği

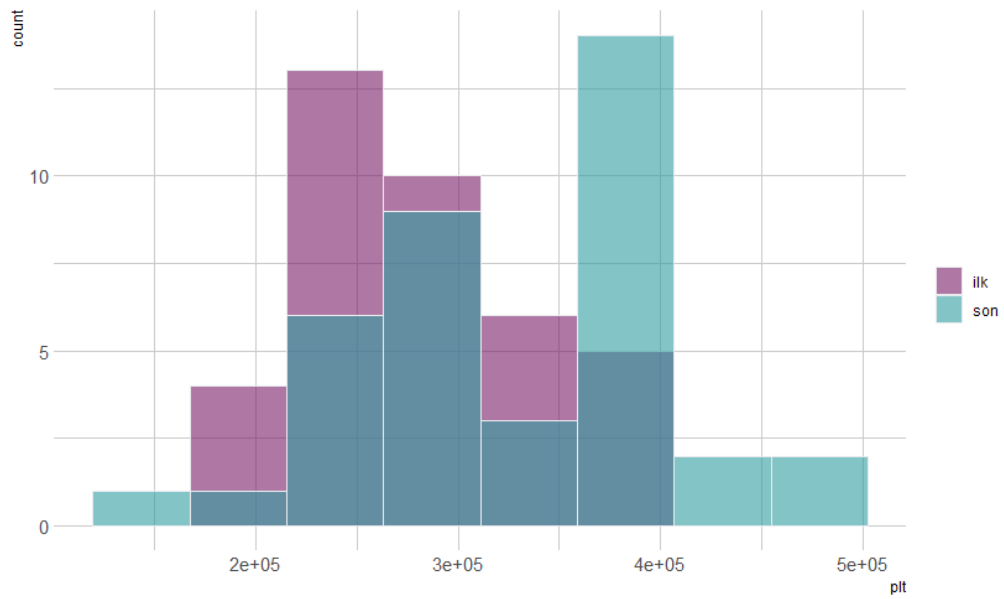
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da serum B12 vitamin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p=0.003$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum WBC düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülemedi. ($p=0.870$)

Platelet

Serum platelet sayısı (PLT) incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.28 ve şekil 3.29 de verilmiştir.

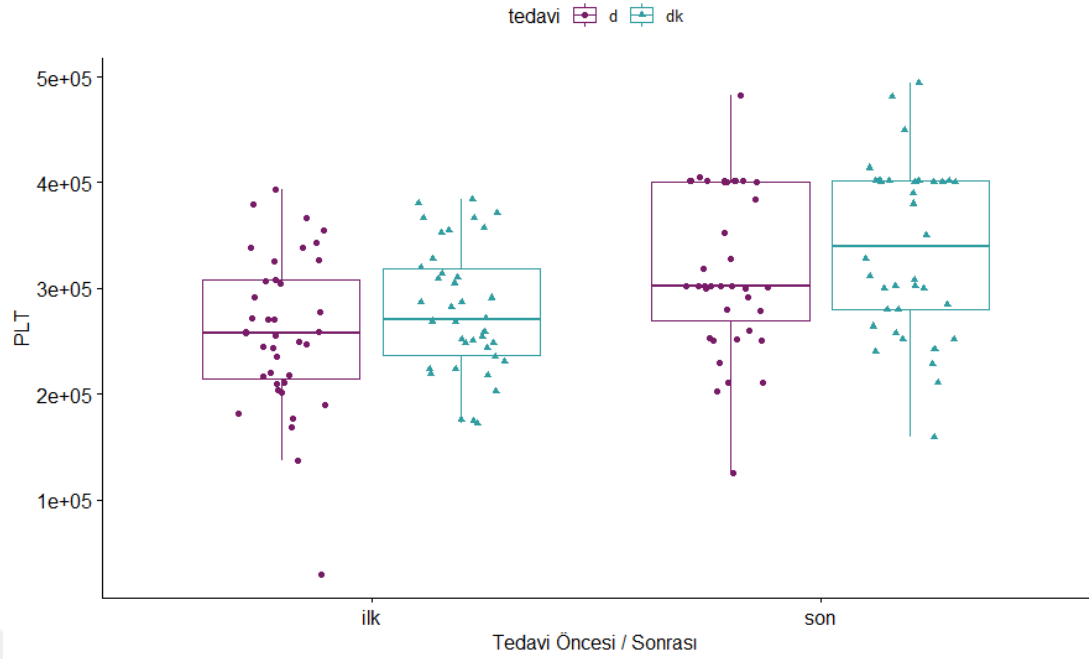


Şekil 3.28: D vitamini tedavisi alanlar PLT düzeyi histogram



Şekil 3.29: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum PLT düzeyi histogram

Serum PLT düzeyi tüm dört grupta da normal dağılıma sahiptir. (D vitamini tedavi öncesi $p = 0.098$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.929$, D+K vitamini tedavi öncesi $p=0.330$, D+K vitamini tedavi sonrası $p=0.404$) Bu sebeple bu gruplar iki faktörlü ANOVA test ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.30: Serum PLT düzeyi kutu grafiği

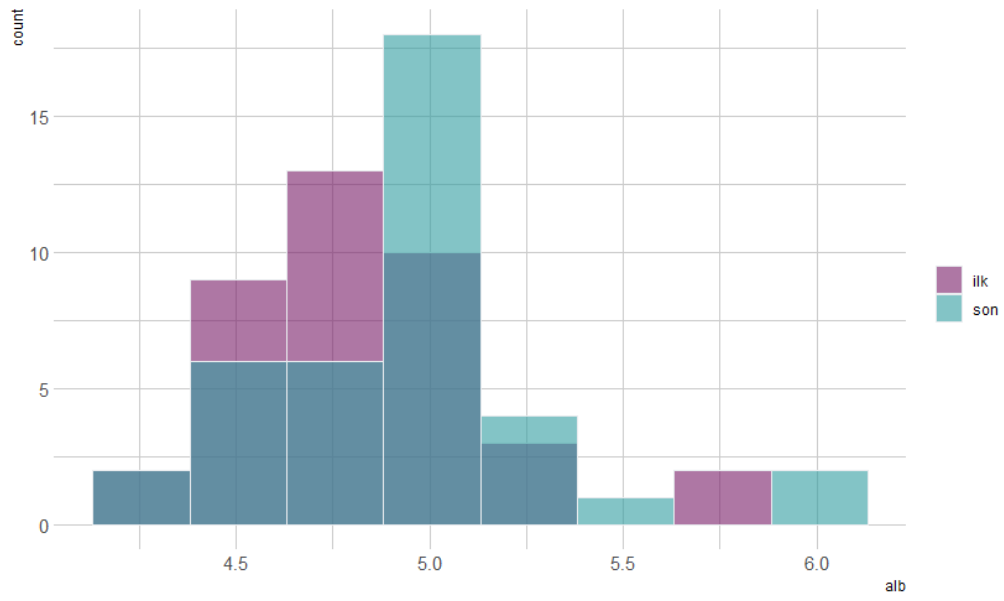
Tablo 3.4: Serum PLT düzeyi iki faktörlü ANOVA sonuçları

	Df	Sum Sq	Mean Sq	F value	Pr(>F)
Tedavi	1	1.671e+10	1.971e+10	3.189	0.0762
Zaman	1	1.362e+11	1.362e+11	25.988	1.01e-06
Residuals	151	7.914e+11	5.241e+09		***
Signif. Codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1					

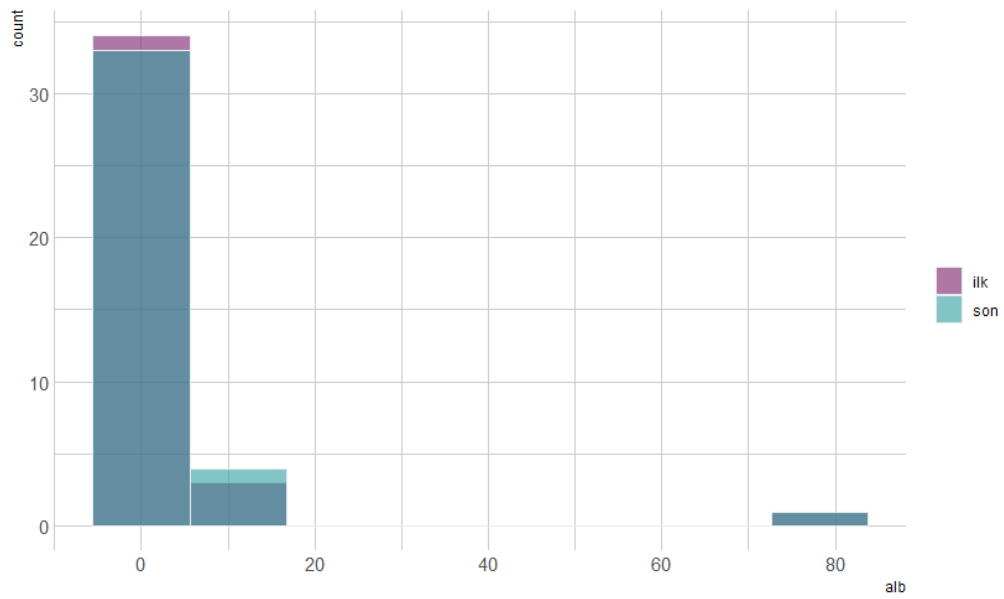
İki faktörlü ANOVA testi sonuçları incelendiğinde iki tedavi biçiminde de tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum PLT düzeyinin istatistiksel olarak fark bulunduğu ortaya çıkmaktadır. ($p < 0.001$) Ancak tedavi biçimine göre herhangi bir istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözükmemektedir. ($p = 0.076$) Grupların ortalamalarına bakıldığında yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi serum PLT düzeyi 258×10^9 hücre/L (± 72.7) ölçülürken tedavi sonrası 317×10^9 hücre/L (± 75.8) ile %22.9 artış görülmektedir. D+K vitamini tedavisi alan grupta ise tedavi öncesi serum PLT düzeyi 279×10^9 hücre/L (± 60) ölçülürken tedavi sonrasında 338×10^9 hücre/L (± 80.2) ile %21.3 artış görülmüştür. (Şekil 3.30, Tablo 3.4)

Albümin

Serum albümin (Alb) düzeyi incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.31 ve şekil 3.32 de verilmiştir.



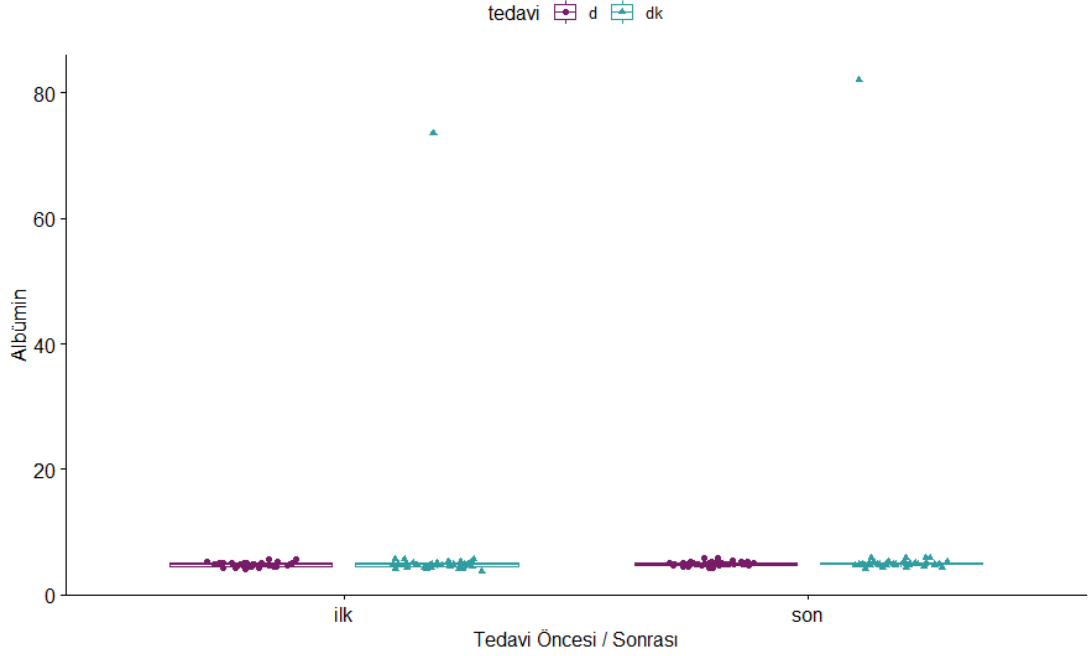
Şekil 3.31: D vitamini tedavisi alanlar Alb düzeyi histogram



Şekil 3.32: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum Alb düzeyi histogram

Serum Alb düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi ve D+K vitamini tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında yalnızca D vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi normal dağılıma sahiptir. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.215$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.004$, D+K vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D+K vitamini tedavi sonrası $p<0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann

Wtihtney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum Alb düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.967$) (Şekil 3.33)

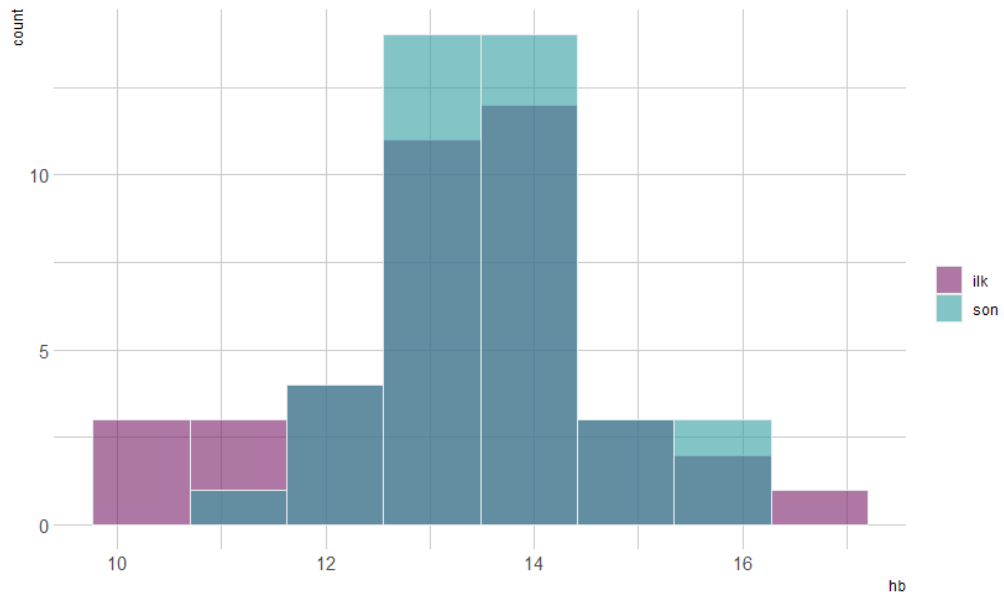


Şekil 3.33: Serum Alb düzeyi kutu grafiği

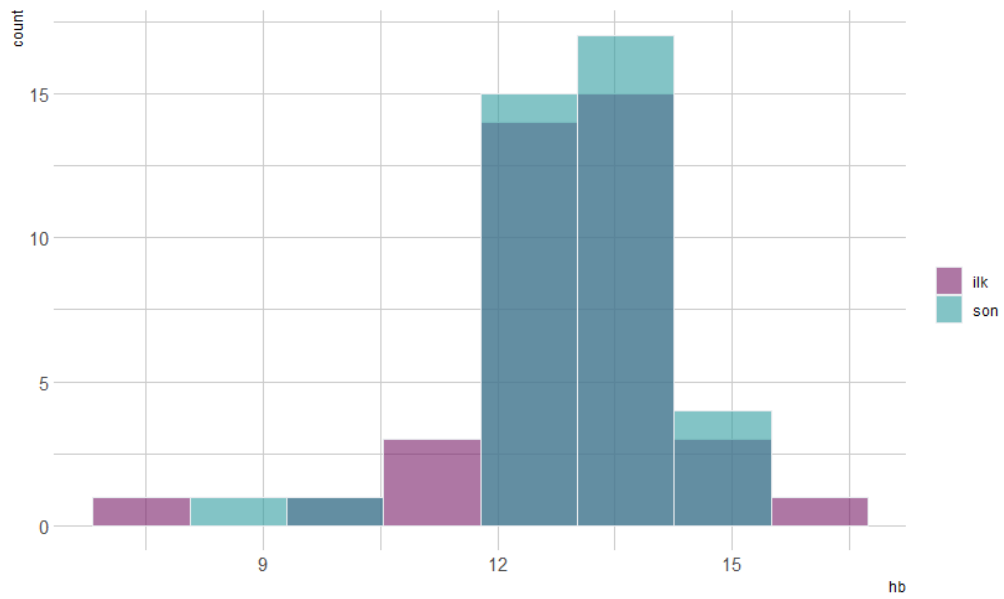
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da serum B12 vitamin düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p<0.001$, D+K vitamini $p=0.003$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum WBC düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülememiştir. ($p=0.946$)

Hemoglobin

Serum Hemoglobin (Hb) düzeyi incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.34 ve şekil 3.35 de verilmiştir.



Şekil 3.34: D vitamini tedavisi alanlar Hb düzeyi histogram



Şekil 3.35: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum Hb düzeyi histogram

Serum Hb düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi ve D+K vitamini tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında yalnızca D vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası gruplarda normal dağılıma sahiptir. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.488$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.532$, D+K vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D+K vitamini tedavi sonrası $p<0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları

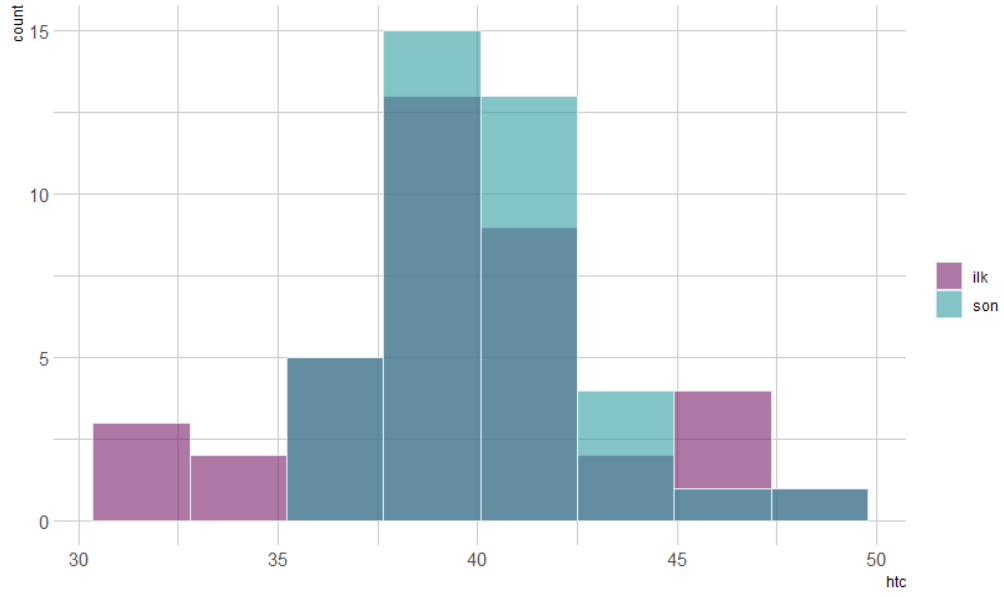
arasındaki fark Mann Whitney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ve T-test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum Hb düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.423$) (Şekil 3.36)



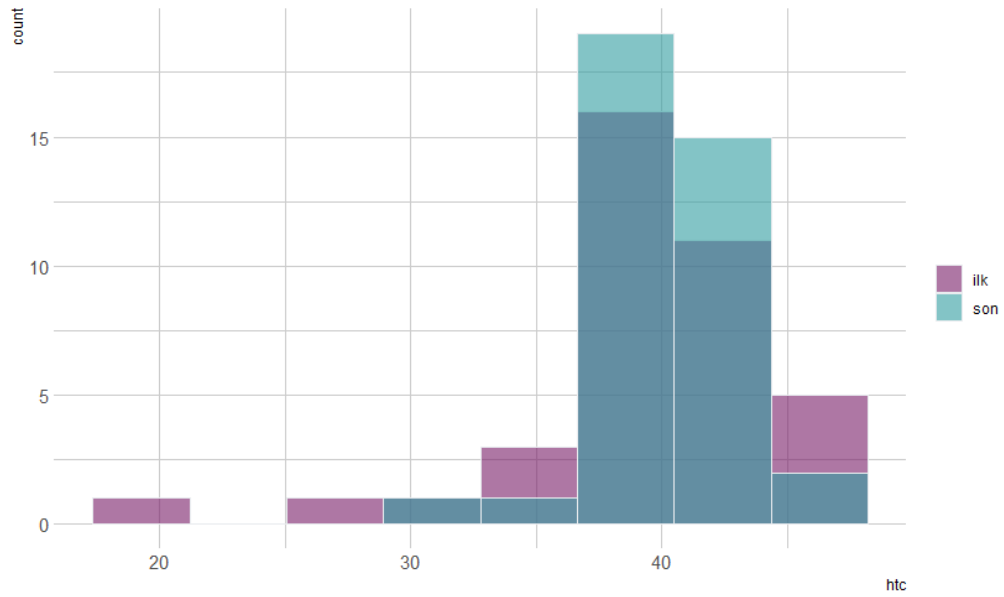
Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde her iki grupta da serum Hb düzeyi ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. (D vitamini $p=0.002$, D+K vitamini $p<0.001$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum Hb düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülememiştir. ($p=0.496$)

Hematokrit

Serum Hematokrit (Htc) düzeyi incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grup ile D vitamini + K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi ve sonrası histogram dağılımı şekil 3.37 ve şekil 3.38 de verilmiştir.



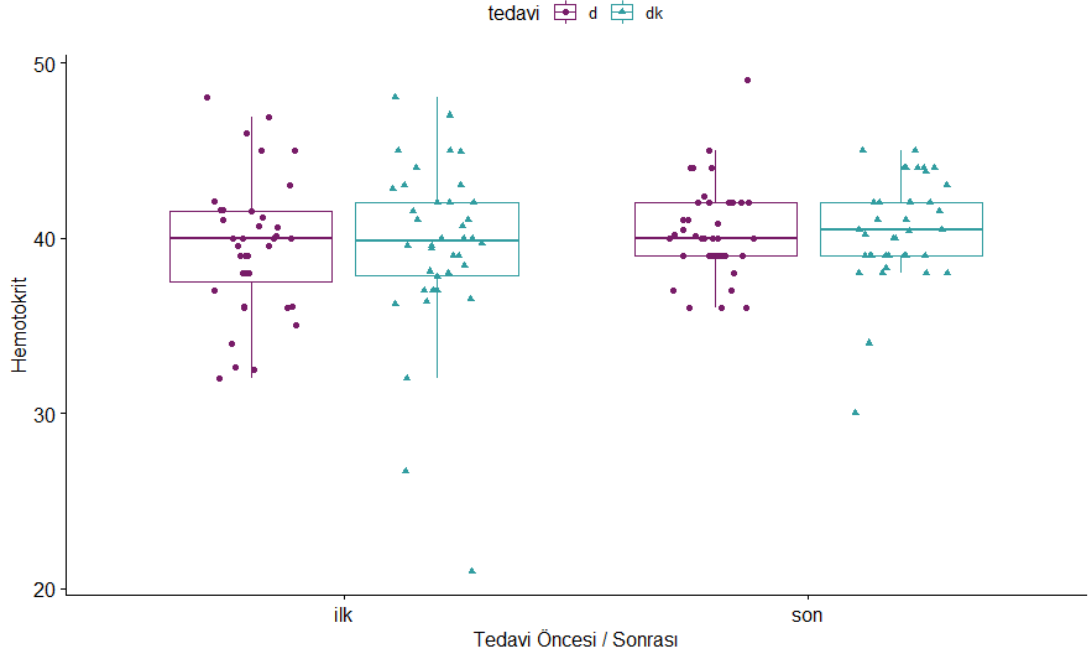
Şekil 3.37: D vitamini tedavisi alanlar Htc düzeyi histogram



Şekil 3.38: D vitamini + K vitamini tedavisi alanlar serum Htc düzeyi histogram

Serum Htc düzeyi yalnızca D vitamini tedavisi ve D+K vitamini tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında yalnızca D vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi normal dağılıma sahiptir. (D vitamini tedavi öncesi $p=0.962$, D vitamini tedavi sonrası $p=0.036$, D+K vitamini tedavi öncesi $p<0.001$, D+K vitamini tedavi sonrası $p=0.001$) Bu sebeple gruplar ikili şekilde iki grup ortalamaları arasındaki fark Mann

Wtihtney-U ve bağımlı örneklem grup ortalamaları Wilcoxon test ile test edilmiştir. D vitamini alan grup ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi öncesi serum Htc düzey ortalamaları incelendiğinde grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.660$) (Şekil 3.39)



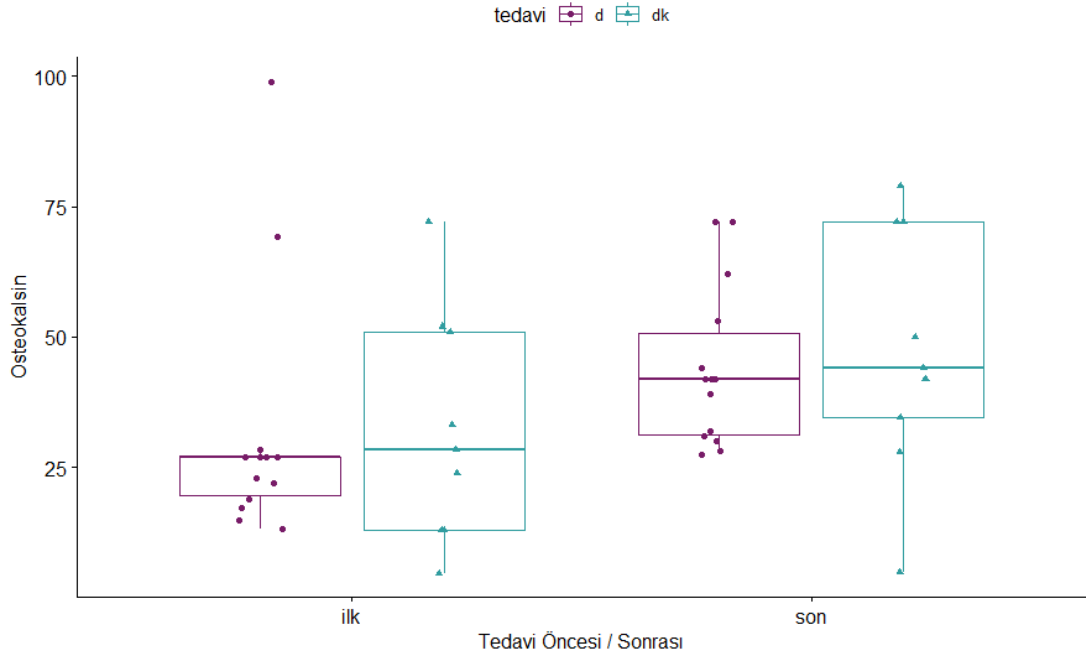
Şekil 3.39: Serum Htc düzeyi kutu grafiği

Tedavi öncesi ve sonrası yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alanlar incelendiğinde yalnızca D vitamini tedavisi alan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum Htc ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmüştür. Ancak D+K vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası grupların ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. (D vitamini $p=0.005$, D+K vitamini $p=0.085$) Ardından yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan grupların tedavi sonrası serum Hb düzeyleri karşılaştırılmış olup iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülemedi. ($p=0.789$)

Osteokalsin

Osteokalsin düzeyi çalışmaya katılan tüm katılımcılardan ölçülmemiştir. Toplamda 23 katılımcıdan alınmış olup, bunların 14 tanesi yalnızca D vitamini tedavisi almakta, 9 tanesi ise D+K vitamini tedavisi almaktadır. Örneklem büyüklüğü göz önünde bulundurulduğunda normal dağılımdan söz etmek mümkün değildir. Bu sebeple gruplar non-parametrik bağımlı örneklemelerin karşılaştırılması Wilcoxon testi ve

Mann Withney-U testleri ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi iki tedavi biçiminin ortalamaları Mann Withney-U testi ile karşılaştırıldığında iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0.824$)



Şekil 3.40: Serum Htc düzeyi kutu grafiği

Yalnızca D vitamini tedavisi alanlar ile D+K vitamini tedavisi alan iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası serum Osteokalsin düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. (D vitamini $p=0.014$, D+K vitamini $p=0.009$) İki tedavi grubunun tedavi sonrası serum Osteokalsin düzeyleri karşılaştırıldığında ise iki grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark görülmemiştir. ($p=0.547$) (Şekil 3.40)

4.SONUÇ ve ÖNERİLER

Vitamin K ‘nın kemik sağlığı ve metabolizması üzerindeki rolü üzerinde yapılan çalışmalar, bu vitaminin osteokalsin karboksilasyonunda kofaktör olduğunun anlaşılması ile çözümlenmeye başlamıştır [130]. Bu konuda yapılmış erişkin çalışmaları vitamin K ‘nın vitamin D ile birlikte verildiğinde kemik mineralizasyonunu desteklediği yönündedir [189]. Çocuk yaş grubunda yapılmış çalışma sınırlı sayıda olmakla birlikte sonuçlar benzerdir [192].

Serum PTH düzeyi hipokalsemi ve kemik metabolizmasındaki yıkımın ana göstergelerinden biridir. PTH düzeyi arttıkça kemik depolarından yıkım ile kana salınan Ca düzeyi ile vücudun ihtiyaç duyduğu Ca metabolizmaya katılmaktadır. Salt D vitamini tedavisi sonrası grup ortalamasında %24.7 lik azalma tedavi K vitamini ile birlikte verildiğinde %30.5 düzeyinde olmaktadır. D vitamini ve K vitamininin kemik metabolizması üstündeki sinerjistik etkisi yalnızca PTH düzeyinde sınırlı değildir. Serum D vitamini düzeyinde ve serum Ca düzeyindeki yükselme de bu sinerjistik etkiyi açıkça göstermektedir. Yalnızca D vitamini tedavisi uygulanan hasta grubunda serum D vitamini düzeyi başlangıçta 11.9 ng/mL (± 4.57) ve D+K vitamini tedavisi alan hasta grubunda ise 12.07 ng/mL (± 4.05) düzeyinde ölçülmüştü. Bu haliyle bile iki grubun ortalamaları D vitamini eksikliği sınırlarındaydı ve her iki tedavi biçiminde de tedavi sonucu ortalamalar D vitamini 27.5 ng/mL (± 3.59) D+K vitamini 29.84 ng/mL (± 6.22) olarak D vitamini eksikliği ve yetersizliği sınırlarından uzaklaşmıştır. Ancak çalışma hipotezi oluşturulurken ortaya atılan bu sinerji fikri bu noktada da kendini göstermiştir. D+K vitamini alan hasta grubu %147 lik serum D vitamini düzeyi artışı gösterirken yalnızca D vitamini alan kontrol grubu %128 artış ile sınırlı kalmıştır. Aralarındaki %19 fark önemsizmeyecek düzeyde değildir. Bunlara ek olarak normal serumdaki düzeyi keskin sınırlar ile düzenlenen Ca düzeylerinde bile fizyolojik sınırlarda artış görülmüştür. Yalnızca D vitamini takviyesi alan kontrol grubunda tedavi öncesi 9.57 mg/dL (± 0.33) ölçülmüşken D+K vitamini alan grupta 10.17 mg/dL (± 0.27) ölçülmüştür. Tedavi sonrasında D vitamini alan kontrol grubu Ca düzeyi ortalaması %1.4 artışla 9.71 mg/dL (± 0.36) D+K vitamini tedavi grubunda ise %1.7 artış ile 10.35 mg/dL (± 0.41) ölçülmüştür. Kemik sağlığındaki kilit rol oynayan bu mineralin serum düzeyindeki bu fizyolojik artış, serum D vitamini düzeyindeki artış ve serum parathormon düzeyindeki etkiler, kemik sağlığına pozitif yönde katkı sağlayacaktır.

Vitamin K 'nın osteokalsin ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla 6-18 yaş arası prepubertal hastalarda yapılan çalışmalarda vitamin D tedavisine 45 mikrogram K vitamini eklemenin osteokalsin karboksilasyonunda artış olduğu saptanmıştır [193]. Bu konuda çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar genellikle altta yatan emilim sorunu yaratabilen hasta çocuk grubu ile kısıtlı kalmıştır. Nicolaidou ve ark.'nın yaptığı ve 8-17 yaş arası kistik fibroz tanılı hastaları kapsayan bir çalışmada düzenli haftada bir 10 microgram vitamin K replasmanını 1 yıl alan çocukların osteokalsin düzeyleri sağlıklı çocuklarla karşılaştırılmış ve hasta grupta

düşük bulunmuştur [194. Farklı olarak Panis ve ark'ı 3-17 yaş arası galaktozemili hastalarda vitamin K ile vitamin D kombinasyonunun kemik mineralizasyonunu artırdığı saptanmıştır [195]. Ancak bu çalışmalar altta yatan emilim sorunu olan hastalar üzerinde yapıldığı için sağlıklı çocukların durumunu yansıtmamaktadır. O'Conner ve arkadaşlarının sağlıklı 11-12 yaş arası kız çocuklarında yaptığı geniş kohort çalışması ise, K vitaminin replasmanının daha iyi kemik mineral yoğunluğu oluşturduğunu desteklemektedir [196].

Bizim çalışmamızda bulgular incelendiğinde D vitamini ile birlikte K vitamini tedavisinin yalnızca D vitamini tedavisine üstün olduğu görülmektedir.

Özellikle Kalsiyum metabolizmasını direk kontrol eden serum PTH düzeylerindeki değişim oldukça dikkat çekicidir. Bu çalışmanın kısıtlılığı, verilen replasmanların biyokimyasal bulgulara etkisinin anlaşılabilmesine rağmen kemik mineral yoğunluğu üzerine olan etkisinin belirlenememesidir. Ancak kemik mineral yoğunluğuna odaklanmış çalışmalar ile bu sonucun test edilmesine ihtiyaç vardır. Sonuç olarak çalışmanın tasarımı sırasında oluşturulmuş olan hipotez doğrulanmış olup, tüm hipotezlerde olduğu gibi daha büyük örneklem grupları ile randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizler yoluyla tekrar tekrar test edilmelidir.

5.KAYNAKLAR

- 1 Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer* 2003;164:3–28. doi:10.1007/978-3-642-55580-0_1
- 2 McCollum Ev, Simmonds N, Becker Je, Shipley Pg. Studies On Experimental Rickets: XXI. An Experimental Demonstration Of The Existence Of A Vitamin Which Promotes Calcium Deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293–312. doi:10.1016/S0021-9258(18)85783-0
- 3 McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *J Biol Chem* 2002;277:E8.
- 4 Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J* 2010;9:65. doi:10.1186/1475-2891-9-65
- 5 Murray RK, Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. *Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Edition*. McGraw Hill Professional 2009.

- 6 Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry: 6th Edition*. Macmillan Learning 2012.
- 7 Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471–8. doi:10.1210/jc.2009-1773
- 8 Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health* 2020;13:1373–80. doi:10.1016/j.jiph.2020.06.021
- 9 Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153–65. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
- 10 Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–83. doi:10.1016/j.annepidem.2009.03.021
- 11 McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, *et al*. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2019;111:158–69. doi:10.1093/jnci/djy087
- 12 Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1120–9. doi:10.1093/jnci/djm038
- 13 Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, *et al*. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210–6. doi:10.1016/j.amepre.2006.11.004
- 14 Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V81-85. doi:10.1359/jbmr.07s206
- 15 Lin J, Manson JE, Lee I-M, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med* 2007;167:1050–9. doi:10.1001/archinte.167.10.1050
- 16 Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009;61:47–69. doi:10.1080/01635580802395733
- 17 Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, *et al*. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14:1991–7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0722

- 18 Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, *et al.* Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708–11. doi:10.1016/j.jsbmb.2006.12.007
- 19 Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control CCC* 2007;18:775–82. doi:10.1007/s10552-007-9020-x
- 20 Freedman DM, Chang S-C, Falk RT, Purdue MP, Huang W-Y, McCarty CA, *et al.* Serum levels of vitamin D metabolites and breast cancer risk in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2008;17:889–94. doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2594
- 21 Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med* 2018;50:1–14. doi:10.1038/s12276-018-0038-9
- 22 Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* 2014;21:319–29. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016
- 23 Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 2014;55:13–31. doi:10.1194/jlr.R031534
- 24 Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta* 2011;1814:186–99. doi:10.1016/j.bbapap.2010.06.022
- 25 Cheng JB, Motola DL, Mangelsdorf DJ, Russell DW. De-orphanization of cytochrome P450 2R1: a microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *J Biol Chem* 2003;278:38084–93. doi:10.1074/jbc.M307028200
- 26 Takeyama K-I, Masuhiro Y, Fuse H, Endoh H, Murayama A, Kitanaka S, *et al.* Selective Interaction of Vitamin D Receptor with Transcriptional Coactivators by a Vitamin D Analog. *Mol Cell Biol* 1999;19:1049–55.
- 27 Bikle DD, Murphy EW, Rasmussen H. The ionic control of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in isolated chick renal mitochondria. The role of calcium as influenced by inorganic phosphate and hydrogen-ion. *J Clin Invest* 1975;55:299–304. doi:10.1172/JCI107933
- 28 Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, *et al.*, eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): : MDText.com, Inc. 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/> (accessed 4 Jul 2022).
- 29 Meyer MB, Benkusky NA, Kaufmann M, Lee SM, Onal M, Jones G, *et al.* A kidney-specific genetic control module in mice governs endocrine regulation of the cytochrome P450 gene Cyp27b1 essential for vitamin D₃ activation. *J Biol Chem* 2017;292:17541–58. doi:10.1074/jbc.M117.806901
- 30 Kaufmann M, Lee SM, Pike JW, Jones G. A High-Calcium and Phosphate Rescue Diet and VDR-Expressing Transgenes Normalize Serum Vitamin D

Metabolite Profiles and Renal Cyp27b1 and Cyp24a1 Expression in VDR Null Mice. *Endocrinology* 2015;156:4388–97. doi:10.1210/en.2015-1664

- 31 Meyer MB, Lee SM, Carlson AH, Benkusky NA, Kaufmann M, Jones G, *et al.* A chromatin-based mechanism controls differential regulation of the cytochrome P450 gene Cyp24a1 in renal and non-renal tissues. *J Biol Chem* 2019;294:14467–81. doi:10.1074/jbc.RA119.010173
- 32 Slominski AT, Kim T-K, Hobrath JV, Oak ASW, Tang EKY, Tieu EW, *et al.* Endogenously produced nonclassical vitamin D hydroxy-metabolites act as ‘biased’ agonists on VDR and inverse agonists on ROR α and ROR γ . *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:42–56. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.09.024
- 33 Slominski A, Semak I, Zjawiony J, Wortsman J, Li W, Szczesniewski A, *et al.* The cytochrome P450_{scc} system opens an alternate pathway of vitamin D3 metabolism. *FEBS J* 2005;272:4080–90. doi:10.1111/j.1742-4658.2005.04819.x
- 34 Guryev O, Carvalho RA, Usanov S, Gilep A, Estabrook RW. A pathway for the metabolism of vitamin D3: unique hydroxylated metabolites formed during catalysis with cytochrome P450_{scc} (CYP11A1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14754–9. doi:10.1073/pnas.2336107100
- 35 Slominski AT, Brożyna AA, Skobowiat C, Zmijewski MA, Kim T-K, Janjetovic Z, *et al.* On the role of classical and novel forms of vitamin D in melanoma progression and management. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;177:159–70. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.06.013
- 36 Slominski AT, Brożyna AA, Zmijewski MA, Jóźwicki W, Jetten AM, Mason RS, *et al.* Vitamin D signaling and melanoma: role of vitamin D and its receptors in melanoma progression and management. *Lab Invest* 2017;97:706–24. doi:10.1038/labinvest.2017.3
- 37 PubChem. Cholecalciferol.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280795> (accessed 5 Jul 2022).
- 38 *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. Academic Press 2010.
- 39 Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, *et al.* Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1357–64. doi:10.3945/ajcn.111.031070
- 40 Glendenning P, Chew GT, Inderjeeth CA, Taranto M, Fraser WD. Calculated free and bioavailable vitamin D metabolite concentrations in vitamin D-deficient hip fracture patients after supplementation with cholecalciferol and ergocalciferol. *Bone* 2013;56:271–5. doi:10.1016/j.bone.2013.06.012
- 41 PubChem. Ergocalciferol.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280793> (accessed 5 Jul 2022).
- 42 Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006;84:694–7. doi:10.1093/ajcn/84.4.694

- 43 Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-1086S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S
- 44 Horst RL, Reinhardt TA, Ramberg CF, Koszewski NJ, Napoli JL. 24-Hydroxylation of 1,25-dihydroxyergocalciferol. An unambiguous deactivation process. *J Biol Chem* 1986;261:9250–6. doi:10.1016/S0021-9258(18)67647-1
- 45 Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM, Chen TC, Perez AA, Holick MF. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach for enhancing vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1478–83. doi:10.1093/ajcn/77.6.1478
- 46 Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, *et al.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213–7. doi:10.1016/j.abb.2006.12.017
- 47 Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008;66:S182-194. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00104.x
- 48 Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF, ed. *Vitamin D*. Totowa, NJ: : Humana Press 2010. 35–60. doi:10.1007/978-1-60327-303-9_2
- 49 Avşar E, Şahiner DL. D Vitamini'ne Genel Bir Bakış. *Akdeniz Tıp Derg* 2020;6:168–74.
- 50 Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111–48. doi:10.3390/nu5010111
- 51 Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:941–55. doi:10.1038/nrd3318
- 52 Leyssens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol* 2014;5:122. doi:10.3389/fphys.2014.00122
- 53 Maestro MA, Molnár F, Carlberg C. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. *J Med Chem* 2019;62:6854–75. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b00208
- 54 Ommaty R. *Vademecum: modern ilaç rehberi*. Tıp & Teknik Kitapçılık
- 55 Pike JW, Meyer MB. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:255–69. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.007
- 56 Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:543–59. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010

- 57 Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331–47. doi:10.4161/derm.26738
- 58 Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4–8. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016
- 59 Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* 2016;8:135. doi:10.3390/nu8030135
- 60 Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, *et al.* Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 1994;93:799–808. doi:10.1172/JCI117034
- 61 Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, *et al.* Peak bone mass. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 2000;11:985–1009. doi:10.1007/s001980070020
- 62 Seeman E. Chapter 31 - Effects of Tobacco and Alcohol Use on Bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis (Second Edition)*. San Diego: : Academic Press 2001. 771–94. doi:10.1016/B978-012470862-4/50032-5
- 63 Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental Origins of Osteoporotic Fracture: the Role of Maternal Vitamin D Insufficiency. *J Nutr* 2005;135:2728S–2734S. doi:10.1093/jn/135.11.2728S
- 64 Bikle DD. Vitamin D and Bone. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:151–9. doi:10.1007/s11914-012-0098-z
- 65 Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:25–9. doi:10.1016/j.mce.2011.05.038
- 66 Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys* 2012;523:73–6. doi:10.1016/j.abb.2011.12.020
- 67 Marks J, Srai SK, Biber J, Murer H, Unwin RJ, Debnam ES. Intestinal phosphate absorption and the effect of vitamin D: a comparison of rats with mice. *Exp Physiol* 2006;91:531–7. doi:10.1113/expphysiol.2005.032516
- 68 Chen TC, Castillo L, Korycka-Dahl M, DeLuca HF. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. *J Nutr* 1974;104:1056–60. doi:10.1093/jn/104.8.1056
- 69 Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, *et al.* 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2967–72. doi:10.1210/jcem.87.6.8604

- 70 Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E, Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D(3) suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 2006;70:654–9. doi:10.1038/sj.ki.5000394
- 71 Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611–5. doi:10.1093/ajcn/75.4.611
- 72 Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet Lond Engl* 1976;1:626–9. doi:10.1016/s0140-6736(76)90428-1
- 73 Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13:71–7. doi:10.1007/s11154-011-9200-6
- 74 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28. doi:10.1093/ajcn/84.1.18
- 75 Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2058–65. doi:10.1210/jc.2006-1525
- 76 Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–8. doi:10.1093/ajcn/80.3.752
- 77 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, *et al.* *Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Centre for Reviews and Dissemination (UK) 2009. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK76908/> (accessed 29 Aug 2022).
- 78 Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;;16.
- 79 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;96:1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
- 80 Bertino JR. Landmark Study: The Relation of Solar Radiation to Cancer Mortality in North America. *Cancer Res* 2016;76:185. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3169
- 81 Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227–31. doi:10.1093/ije/9.3.227
- 82 Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–91. doi:10.1093/ajcn/85.6.1586

- 83 Dhawan P, Weider R, Christakos S. CCAAT enhancer-binding protein alpha is a molecular target of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in MCF-7 breast cancer cells. *J Biol Chem* 2009;284:3086–95. doi:10.1074/jbc.M803602200
- 84 Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, *et al.* Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45–58. doi:10.1111/nyas.12129
- 85 Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, *et al.* Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:575–84. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x
- 86 Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med* 2010;51:228–33. doi:10.1016/j.ypmed.2010.06.013
- 87 Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012;109:359–63. doi:10.1016/j.amjcard.2011.09.020
- 88 Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
- 89 Eaton CB, Young A, Allison MA, Robinson J, Martin LW, Kuller LH, *et al.* Prospective association of vitamin D concentrations with mortality in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative (WHI). *Am J Clin Nutr* 2011;94:1471–8. doi:10.3945/ajcn.111.017715
- 90 Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012;43:1470–7. doi:10.1161/STROKEAHA.111.636910
- 91 Rai V, Agrawal DK. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:1039–59. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.009
- 92 Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–38. doi:10.1172/JCI15219
- 93 Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;12:127–36. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.007
- 94 Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181–182:71–8. doi:10.1016/s0300-483x(02)00257-3
- 95 Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51:1391–8. doi:10.1007/s00125-008-1061-5

- 96 Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Bigard M-A. Crohn's disease: the hot hypothesis. *Med Hypotheses* 2009;73:94–6. doi:10.1016/j.mehy.2009.01.022
- 97 Vieira VM, Hart JE, Webster TF, Weinberg J, Puett R, Laden F, *et al.* Association between Residences in U.S. Northern Latitudes and Rheumatoid Arthritis: A Spatial Analysis of the Nurses' Health Study. *Environ Health Perspect* 2010;118:957–61. doi:10.1289/ehp.0901861
- 98 Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–3. doi:10.1126/science.1123933
- 99 Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37:113–9. doi:10.1093/ije/dym247
- 100 Zhang Y, Leung DYM, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, *et al.* Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol Baltim Md 1950* 2012;188:2127–35. doi:10.4049/jimmunol.1102412
- 101 Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:47–57. doi:10.1016/j.diabres.2006.10.007
- 102 Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med* 2014;14:275–83. doi:10.1007/s10238-013-0249-2
- 103 Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, van Ballegooijen AJ, Gröbler M, *et al.* Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:261–70. doi:10.1007/s11892-012-0358-4
- 104 Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PloS One* 2015;10:e0141770. doi:10.1371/journal.pone.0141770
- 105 Zuchi MF, Azevedo P de O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LEAM. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol* 2015;90:430–2. doi:10.1590/abd1806-4841.20153524
- 106 Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M, Harada S, Tamaki K, Nakagawa H, *et al.* Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol EJD* 2002;12:463–8.
- 107 van de Kerkhof PC. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol* 1995;132:675–82. doi:10.1111/j.1365-2133.1995.tb00710.x
- 108 Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Tmava Berisha A, *et al.* Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current

- status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1498–513. doi:10.1038/s41430-020-0558-y
- 109 Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): : National Academies Press (US) 2011.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/ (accessed 29 Aug 2022).
 - 110 Normal Serum Vitamin D Levels.
https://doi.org/10.1056/NEJM200502033520521. 2005.
doi:10.1056/NEJM200502033520521
 - 111 Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int* 2020;106:14–29.
doi:10.1007/s00223-019-00559-4
 - 112 Adults AGSW on VDS for O. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147–52.
doi:10.1111/jgs.12631
 - 113 Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM. Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:181–92.
doi:10.1007/s11154-008-9085-1
 - 114 D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı.
https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html (accessed 31 Jul 2022).
 - 115 Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, *et al*. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:26–35. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04320.x
 - 116 Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, *et al*. National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr* 2016;146:1051–61. doi:10.3945/jn.115.227728
 - 117 Sarafin K, Durazo-Arvizu R, Tian L, Phinney KW, Tai S, Camara JE, *et al*. Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1044–50. doi:10.3945/ajcn.114.103689
 - 118 Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, *et al*. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?12. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1033–44. doi:10.3945/ajcn.115.120873
 - 119 Yeşiltepe-Mutlu G, Aksu ED, Bereket A, Hatun Ş. Vitamin D Status Across Age Groups in Turkey: Results of 108,742 Samples from a Single Laboratory. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020;12:248–55.
doi:10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0097

- 120 AlpdemiR M. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* Published Online First: 2019. doi:10.14744/ijmb.2019.04127
- 121 Liu BA, Gordon M, Labranche JM, Murray TM, Vieth R, Shear NH. Seasonal prevalence of vitamin D deficiency in institutionalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:598–603. doi:10.1111/j.1532-5415.1997.tb03094.x
- 122 Loomis WF. Skin-pigment regulation of vitamin-D biosynthesis in man. *Science* 1967;157:501–6. doi:10.1126/science.157.3788.501
- 123 Tangpricha V, Luo M, Fernández-Estívariz C, Gu LH, Bazargan N, Klapproth J-M, *et al.* Growth hormone favorably affects bone turnover and bone mineral density in patients with short bowel syndrome undergoing intestinal rehabilitation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:480–6. doi:10.1177/0148607106030006480
- 124 Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology* 2001;121:1485–8. doi:10.1053/gast.2001.29686
- 125 Vitamin D Deficiency and Related Disorders: Practice Essentials, Background, Pathophysiology. Published Online First: 29 June 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview#a5> (accessed 31 Jul 2022).
- 126 Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73–8. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
- 127 Holick MF. Vitamin D Deficiency: What a Pain It Is. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1457–9. doi:10.4065/78.12.1457
- 128 Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book*. Elsevier Health Sciences 2015.
- 129 Raju TN. The Nobel chronicles. 1943: Henrik Carl Peter Dam (1895-1976); and Edward Adelbert Doisy (1893-1986). *Lancet Lond Engl* 1999;353:761. doi:10.1016/s0140-6736(05)76139-0
- 130 Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *BioMed Res Int* 2018;2018:e4629383. doi:10.1155/2018/4629383
- 131 Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785–8. doi:10.1093/jn/128.5.785
- 132 Rodríguez-Olleros Rodríguez C, Díaz Curiel M. Vitamin K and Bone Health: A Review on the Effects of Vitamin K Deficiency and Supplementation and the Effect of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants on Different Bone Parameters. *J Osteoporos* 2019;2019:2069176. doi:10.1155/2019/2069176

- 133 Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K and bone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2017;14:200–6. doi:10.11138/ccmbm/2017.14.1.200
- 134 Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:1–7. doi:10.1111/ggi.12060
- 135 Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:530–47.
- 136 Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res* 1997;38:2173–92.
- 137 Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam Horm* 2008;78:393–416. doi:10.1016/S0083-6729(07)00016-7
- 138 Oldenburg J, Bevans CG, Müller CR, Watzka M. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1): the key protein of the vitamin K cycle. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:347–53. doi:10.1089/ars.2006.8.347
- 139 Vermeer C. Gamma-carboxyglutamate-containing proteins and the vitamin K-dependent carboxylase. *Biochem J* 1990;266:625–36.
- 140 Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation – an overview. *Food Nutr Res* 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.5329. doi:10.3402/fnr.v56i0.5329
- 141 Gallieni M, Fusaro M. Vitamin K and cardiovascular calcification in CKD: is patient supplementation on the horizon? *Kidney Int* 2014;86:232–4. doi:10.1038/ki.2014.24
- 142 Azuma K, Casey SC, Ito M, Urano T, Horie K, Ouchi Y, *et al.* Pregnane X receptor knockout mice display osteopenia with reduced bone formation and enhanced bone resorption. *J Endocrinol* 2010;207:257–63. doi:10.1677/JOE-10-0208
- 143 Kim M, Na W, Sohn C. Vitamin K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone-4) supplementation improves bone formation in a high-fat diet-induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr* 2013;53:108–13. doi:10.3164/jcbrn.13-25
- 144 Wu W-J, Kim MS, Ahn B-Y. The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption. *Food Funct* 2015;6:3351–8. doi:10.1039/c5fo00544b
- 145 Office of Dietary Supplements - Vitamin K. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamink-healthprofessional/> (accessed 28 Aug 2022).
- 146 Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington (DC): : National Academies Press (US) 2001. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> (accessed 6 Sep 2022).

- 147 Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom* 2013;16:409–13. doi:10.1016/j.jocd.2013.08.017
- 148 Beulens JWJ, Booth SL, van den Heuvel EGHM, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr* 2013;110:1357–68. doi:10.1017/S0007114513001013
- 149 Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K₂. *Oral Dis* 2017;23:1021–8. doi:10.1111/odi.12624
- 150 Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, *et al.* Menadione (vitamin K₃) is a catabolic product of oral phylloquinone (vitamin K₁) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K₂) in rats. *J Biol Chem* 2013;288:33071–80. doi:10.1074/jbc.M113.477356
- 151 Suhara Y, Wada A, Okano T. Elucidation of the mechanism producing menaquinone-4 in osteoblastic cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2009;19:1054–7. doi:10.1016/j.bmcl.2009.01.021
- 152 Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012;11:93. doi:10.1186/1475-2891-11-93
- 153 Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, Peterson JW, Booth SL. Vitamin k contents of meat, dairy, and fast food in the u.s. Diet. *J Agric Food Chem* 2006;54:463–7. doi:10.1021/jf052400h
- 154 Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res* 2012;56. doi:10.3402/fnr.v56i0.5505
- 155 Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298–307. doi:10.1159/000054147
- 156 Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr Bethesda Md* 2013;4:463–73. doi:10.3945/an.113.003855
- 157 CFR - Code of Federal Regulations Title 21. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=573.620> (accessed 29 Aug 2022).
- 158 Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, *et al.*, editors. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. Boca Raton: : CRC Press 2013. doi:10.1201/b14669
- 159 Ross AC, Caballero BH, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition*. Wolters Kluwer Health Adis (ESP) 2012. <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/modern-nutrition-in-health-and-disease-eleventh-edition> (accessed 29 Aug 2022).

- 160 Present Knowledge in Nutrition, 10th Edition | Wiley. Wiley.com.
<https://www.wiley.com/en-us/Present+Knowledge+in+Nutrition%2C+10th+Edition-p-9781119946045>
(accessed 29 Aug 2022).
- 161 FoodData Central. <https://fdc.nal.usda.gov/> (accessed 29 Aug 2022).
- 162 Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, Knapen MHJ, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007;109:3279–83. doi:10.1182/blood-2006-08-040709
- 163 Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G, *et al.* Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients* 2020;12:3625. doi:10.3390/nu12123625
- 164 Kayaalp O. *Tıbbi farmakoloji*. Hacettepe-Taş 1996.
- 165 Nelstuen GL, Suttie JW. Mode of action of vitamin K. Calcium binding properties of bovine prothrombin. *Biochemistry* 1972;11:4961–4. doi:10.1021/bi00776a013
- 166 Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1620–35. doi:10.1002/mnfr.201300743
- 167 Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JWJ, Dalmeijer GW, Westerhuis R, *et al.* Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;82:605–10. doi:10.1038/ki.2012.191
- 168 Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, *et al.* Vitamin K Deficiency Is Associated with Incident Knee Osteoarthritis. *Am J Med* 2013;126:243–8. doi:10.1016/j.amjmed.2012.10.011
- 169 Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies. *Int J Mol Sci* 2019;20:4150. doi:10.3390/ijms20174150
- 170 Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients* 2020;12:138. doi:10.3390/nu12010138
- 171 Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, Tsuboi M, Yamasaki S, Hida A, *et al.* Effect of vitamin K2 on osteoblast apoptosis: vitamin K2 inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. *J Lab Clin Med* 2000;136:181–93. doi:10.1067/mlc.2000.108754
- 172 Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003;176:339–48. doi:10.1677/joe.0.1760339
- 173 Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of

- extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006;281:16927–34. doi:10.1074/jbc.M600896200
- 174 Asawa Y, Amizuka N, Hara K, Kobayashi M, Aita M, Li M, *et al.* Histochemical evaluation for the biological effect of menatetrenone on metaphyseal trabeculae of ovariectomized rats. *Bone* 2004;35:870–80. doi:10.1016/j.bone.2004.06.007
 - 175 Poon CCW, Li RWS, Seto SW, Kong SK, Ho HP, Hoi MPM, *et al.* In vitro vitamin K(2) and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) combination enhances osteoblasts anabolism of diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2015;767:30–40. doi:10.1016/j.ejphar.2015.09.048
 - 176 Katsuyama H, Saijoh K, Otsuki T, Tomita M, Fukunaga M, Sunami S. Menaquinone-7 regulates gene expression in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int J Mol Med* 2007;19:279–84.
 - 177 Tabb MM, Sun A, Zhou C, Grün F, Errandi J, Romero K, *et al.* Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003;278:43919–27. doi:10.1074/jbc.M303136200
 - 178 Kliewer SA, Goodwin B, Willson TM. The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev* 2002;23:687–702. doi:10.1210/er.2001-0038
 - 179 Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Vitamin K2 induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells. *J Mol Endocrinol* 2007;39:239–47. doi:10.1677/JME-07-0048
 - 180 Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, Sato Y, Yeh JK. Effects of vitamin K2 on cortical and cancellous bone mass, cortical osteocyte and lacunar system, and porosity in sciatic neurectomized rats. *Calcif Tissue Int* 2010;87:254–62. doi:10.1007/s00223-010-9387-7
 - 181 Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, Sato Y, Liu X, Yeh JK. Effects of vitamin K(2) and risedronate on bone formation and resorption, osteocyte lacunar system, and porosity in the cortical bone of glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int* 2008;83:121–8. doi:10.1007/s00223-008-9146-1
 - 182 Atkins GJ, Welldon KJ, Wijenayaka AR, Bonewald LF, Findlay DM. Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by {gamma}-carboxylation-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:C1358-1367. doi:10.1152/ajpcell.00216.2009
 - 183 Akiyama Y, Hara K, Tajima T, Murota S, Morita I. Effect of vitamin K2 (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* 1994;263:181–5. doi:10.1016/0014-2999(94)90539-8

- 184 Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S, Morita I. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995;16:179–84. doi:10.1016/8756-3282(94)00027-w
- 185 Hara K, Akiyama Y, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on prednisolone-induced bone loss in rats. *Bone* 1993;14:813–8. doi:10.1016/8756-3282(93)90309-x
- 186 Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, Yuasa T, Shiokawa M, Nakamaru Y, *et al.* Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220:515–9. doi:10.1006/bbrc.1996.0436
- 187 Kawata T, Zernik JH, Fujita T, Tokimasa C, Tanne K. Mechanism in inhibitory effects of vitamin K2 on osteoclastic bone resorption: in vivo study in osteopetrotic (op/op) mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999;45:501–7. doi:10.3177/jnsv.45.501
- 188 Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 1989;50:100–8. doi:10.1093/ajcn/50.1.100
- 189 Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, Manzotti S, Falcone G, Greco F, *et al.* Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2008;22:35–44.
- 190 Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 1997;12:431–8. doi:10.1359/jbmr.1997.12.3.431
- 191 Gigante A, Brugè F, Cecconi S, Manzotti S, Littarru GP, Tiano L. Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs: modulation of key effectors in mineralization and vascularization. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;9:691–701. doi:10.1002/term.1627
- 192 Michał Karpiński, Janusz Popko , Katarzyna Maresz , Vladimir Badmaev ve Sidney J. Stohs (2017) Roles of D ve K, Nutrition, and Lifestyle in Low-Energy Bone Fractures in Children and Youetng Adults, Journal of the American College of Nutrition, 36:5, 399 412, DOI: [10.1080/07315724.2017.1307791](https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1307791)
- 193 Van Summeren, M., Braam, L., Lilien, M., Schurgers, L., Kuis, W., & Vermeer, C. (2009). The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *British Journal of Nutrition*, 102(8), 1171-1178. doi:10.1017/S0007114509382100
- 194 Nicolaidou, P., Stavrinadis, I., Loukou, I. *et al.* The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and

adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 165, 540–545 (2006).
<https://doi.org/10.1007/s00431-006-0132-1>

195 Bianca Panis, Cees Vermeer, Marinus J.P.G. van Kroonenburgh, Fred H.M. Nieman, Paul P.C.A. Menheere, Leo J. Spaapen, M. Estela Rubio-Gozalbo, Effect of calcium, vitamins K1 and D3 on bone in galactosemia, *Bone*, Volume 39, Issue 5, 2006, Pages 1123-1129, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.05.002>.

196 O'Connor, E., Mølgaard, C., Michaelsen, K., Jakobsen, J., & Cashman, K. (2010). Vitamin D–vitamin K interaction: Effect of vitamin D supplementation on serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, in Danish girls. *British Journal of Nutrition*, 104(8), 1091-1095. doi:10.1017/S0007114510001935

