

Beslenme ve Diyet Dergisi / J. Nutr. and Diet., 24(1): 7-12, 1995

D VİTAMİNİ VE SAĞLIĞIMIZ

Editör'den

Tarihçesi

Vitamin D ile ilgili bilgiler çok eskidir. Deniz bitki ve hayvanlarının güneş ışığıyla teması sonucu D vitamini oluştuğuna ait bilgiler 750 milyon yıl öncesine kadar gitmektedir. İngiltere ve Kuzey Avrupa'da endüstrinin yoğun olduğu kentlerde yaşayan çocuklardaki kemik bozukluklarına 1650 yıllarında dikkat çekilmiştir. Bu bozukluklar raşitizm (rickets) olarak belirlenmiştir. Raşitizm insidansı endüstrinin gelişmesiyle yükselme göstermiştir. Önceleri İngiltere'de tanımlandığı için "İngiliz hastalığı" olarak düşünülen raşitizm 20.yy başlarında Amerikan ve Avrupa'da endüstrinin yoğun olduğu kentleride önemli çocuk hastalığı olarak kendini göstermiştir. Güneşin raşitizmi önlediği ilk kez 1922 yılında rapor edilmiştir. Bundan 7 yıl sonra İngiltere'de kent içinde yaşayan çocuklarda raşitizmin kırsal yöreden daha sık görülmesinin temel nedeninin güneşten yararlanamama olduğu bildirilmiştir. Çocukları bu hastalıktan korumak için sistemli güneşlenme önerilmiştir. Raşitizmin bir beslenme yetersizliği hastalığı olduğu görüşü 1827 de akut raşitizmi olan 15-aylık bir çocuğun balık yağı ile tedavi edilmesiyle ağırlık kazanmaya başlamış, 1918 de deney hayvanlarında raşitizmin oluşturulması ve balık yağıyla tedavi edilmesiyle bilimsel temeller atılmıştır. Daha sonraki çalışmalarla besinlerin

ultraviyole ışını ile temas ettirilmesiyle antiraşitlik etkilerinin arttığı, çocuklarda görülen erken raşitizm belirtilerinin balık yağı ve sistematik güneşlenmeyle giderilebileceği ortaya konmuştur. Çocukların temel besini olan sütün, önceleri ultraviyole ışınıyla sonraları D vitamini eklenerek zenginleştirilmesiyle Kuzey Amerika ve Avrupa Ülkelerinde raşitizm hastalığı yok edilmiştir.

Deride D vitamini Fotosentezi

Deri güneşle temas ettiğinde yüksek enerjili ultraviyole B fotonları deri içine nüfuz ederek epidermisdeki 7-dehidrokolesterol tarafından emilir. Sonuçta molekülün 9 ile 10 karbonları arasındaki bağ kopar ve öncü kolekalsiferol oluşur. Işınlanma devam ettiğinde izomerizasyon tepkimesiyle kolekalsiferol (vit D₃) oluşur. Böylece ilk anda oluşan öncü kolekalsiferolün tümü 2 saatlik sürede ancak kolekalsiferole dönüşür ve kılcal kan damarları yatağında bulunan vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma geçer (1).

Teorik olarak uzun süre güneşle temasla aşırı D vitamini oluşması ve bunun da toksik etki göstermesi düşünülebilir. Ancak bu konudaki araştırmalar öncü kolekalsiferol oluştuktan sonra bunun izomerizasyonla D vitaminine dönüştüğü gibi ultraviyole B ışını emerek inaktife moleküllere de dönüştüğünü göstermektedir. Ekvatorda ister 30 dakika, ister 8 saat güneşle temas edilsin deri altındaki 7-dehidrokolesterolün % 15 kadarı öncü kolekalsiferol oluşturabilmekte çoğunluğu hızlı bir şekilde inaktif moleküller olan lumisterol ve tacisterole dönüşmektedir. Ayrıca kolekalsiferol ultraviyoleye duyarlıdır. Eğer oluşan kolekalsiferol dolaşıma hemen geçmezse ışının etkisiyle 5,6-trans kolekalsiferol, supersterol I ve supersterol II ye dönüşmektedir. Böylece güneş ışını deride D vitamini oluşumunu deneten en önemli faktördür.

Deride bulunan melamin güneş ışınına perde işlevi görür. Deride melaminin artması ışınlanma sonucu öncü kolekalsiferolün oluşum elverişliliğini azaltır. Bu, özellikle kuzey ülkelerinde yaşayan siyah bireyler için önemlidir. Bu yörelerde yaşayan siyah bireylerin kan 25-hidroksi vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur ve bu bireyler yetersizliğe daha duyarlıdırlar. 7-dehidrokolesterolden öncü kolekalsiferolün oluşumu en yüksek Haziran ve Temmuz aylarındadır. Ağustostan sonra 7-dehidrokolesterolünün öncü kolekalsiferole dönüşüm hızı yavaşlamakta, Ekim-Kasım aylarında 11.30-14.30 arasında sadece % 4 lük bir dönüşüm olduğu gösterilmiştir. Kasım-Şubat arasında çıplak olarak güneşte 5 saat durulmasıyla deride 7-

hidrokolesterolden öncü kolekalsiferol oluşmamıştır. Mart ayından sonra tekrar dönüşüm başlamaktadır (2).

Yaş 20 yılı geçtikten sonra deri kalınlığı yavaş yavaş azalmaya başlar. İleri yaşlarda derinin incilmesi 7-dehidrokolesterol konsantrasyonunun, dolayısıyla kolekalsiferolün oluşumunun azalmasına neden olmaktadır. Yaşlı ve genç bireyler aynı güneş ışınına maruz bırakıldıklarında 24 saat sonra dolaşımdaki vit.D konsantrasyonu gençlerde 30 g/ml iken, yaşlılarda 8 ng/ml bulunmuştur (3).

Deri kanseri ve deri kırışıklığının önlenmesi için günümüzde güneş losyonları kullanılması yaygındır. Bunların kullanımı derideki 7 dehidrokolesterolden öncü kolekalsiferolün oluşumunu engeller.

Özellikle ileri yaşlarda kronik olarak güneşten koruyucu krem kullananlarda kanda 25-hidroksi D vit. düzeyi düşük bulunmuştur (4). Vücut yüzeyinin giysilerle kapatılması da deride kolekalsiferolün oluşumunu engeller. Kapalı giyinme alışkanlığı olan kadınların D vitamini yetersizliğine yatkın oldukları bildirilmiştir (5). Cam ve plastik de ultraviyole B ışınını absorbe ettiğinden ev içinde güneşlenmeyle deri de vitamin D oluşmaz.

D vitamini besinlerde çok az miktarlarda bulunur. İnsan ne kadar dengeli beslenirse beslensin D vitamini gereksinmesini besinlerle karşılayamaz.

D Vitamininin metabolizması ve işlevi

Deride oluşan ve besinlerle alınan D vitamini iki aşamalı hidroksilasyonla etkin duruma gelir. Önce karaciğerde 25.karbona (OH) grubu eklenerek 25 (OH) D daha sonra böbreklerde 1.karbona da (OH) eklenerek 1,25 (OH)₂ D vit oluşur. Böbreklerde oluşan 1,25 (OH)₂ D hedef dokular olan ince barsak ve kemiğe taşınır. Bu dokularda 1,25 (OH)₂ D özel nükleik asit kaynaklı alıcılarla etkileşir. Bu alıcılar; bağırsak, deri böbrek, kemik, pankreas, paratroid, beyin, meme, mide, hipofiz, timus, lenfositler kas ve embrionik karaciğerde belirlenmiştir. Çeşitli kanser hücrelerinde de bu alıcılara rastlanmıştır. 1,25 (OH)₂ D bu alıcılarla etkileşerek kalsiyum bağlayan özel bir proteinin sentezi gerçekleşir. Bu proteinin temel işlevi ince bağırsaktan kalsiyumun kana taşınmasını ve kemik kalsiyumunun mobilizasyonunu sağlamaktadır. Böylece hücre dışı sıvının kalsiyum ve fosfor konsantrasyonu normal sınırlar içinde tutulur. Son 25 yıl içinde yapılan araştırmalar bu vitaminin, vitaminden çok hormon etkinliği gösterdiğini işaretlemektedir.

Kemik ve bağırsak dışında $1,25(OH)_2D$ nin işlevi henüz yeterince açıklanamamıştır. Deneysel çalışmalarda beyinin belirli bölümünde, $1,25(OH)_2D$ nin kalsiyum bağlayan proteinin (CaBP) aktivitesini uyardığı, aktive olmuş lenfositlerden interleukin 2 üretimini engeleyerek aktive olmuş monositlerden interleukin 1 in oluşumunu hızlandırdığı, paratroid hormon (PTH) sentezini engellediği, tropinin salınımı hızlandırdığı gözlenmiştir. Tümör hücresi $1,25(OH)_2D$ ile temas ettirildiğinde çoğalma önlenmiştir. Önceleri bazı kanserlerin tedavisinde $1,25(OH)_2D$ nin kullanılabileceği ileri sürülmesine karşın, yüksek doz toksik etki gösterdiğinden ve $1,25(OH)_2D$ direnç oluştuğundan uygulamadan başarı elde edilememiştir. Aynı şekilde $1,25(OH)_2D$ nin deri hücrelerinde de fibroblastların çoğalmasını önlediği bildirilmiştir (6). $1,25(OH)_2D$ epidermal bozukluğuyla belirlenen psoriasis (sedef) hastalığının tedavisinde de yarar sağlamaktadır. Bu hastalığın % 1-3 sıklıkta görüldüğü ve dünyada 50 milyon insanı etkilediği bildirilmiştir. Hastalığın temel belirtisi epidermin hızlı çoğalmasıdır. Hastalığın tedavisi için ultraviyole B, A ışınları, retinoidler ve diğer bazı ilaçlar kullanılmıştır. Ancak hepsinin yan etkilerinden dolayı iyi bir başarı sağlanamamıştır. $1,25(OH)_2D$ nin tümör hücresinin çoğalmasını önleyici etkisinden dolayı bu hastalığın tedavisinde kullanılmış ve olumlu sonuç elde edilmiştir. Sedef hastalığı olan bireylere 30 cm² lezyon için 0.3 mikrogram $1,2(OH)_2D$ içeren 0.19 vazelin uygulanmıştır. Tedavi yapılmayan bölümlerle karşılaştırıldığında 2 haftalık uygulamayla lezyonda önemli iyileşme gözlenmiştir. Altı haftalık uygulamayla deri tamamen iyileşmiştir. Dolaşımdaki $1,25(OH)_2D$ konsantrasyonunda önemli değişme gözlenmemiştir. Bunun üzerine vazelindeki $1,25(OH)_2D$ 5 kat artırılmıştır. Bununla yapılan uygulamada hastalığın % 97 ye yakını tümüyle iyileşmiş herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (6).

Bedenlerinin % 10 u psoriasisden etkilenen 84 hastaya yatma zamanı 0.5 mikrogram $1,25(OH)_2D$ ağızdan verilerek 24 saat içinde 800 mg dan daha çok kalsiyumu almamaları önerilmiştir. Her 2 haftada bir $1,25(OH)_2D$ dozu 0.5 mikrogram artırılmıştır. Bu uygulamaya, serum ve 24 saat idrar kalsiyum konsantrasyonu değişmediği sürece devam edilmiştir. Sonuçta hastaların % 26.5 i tümüyle iyileşmiş, % 36.2 si orta derecede iyileşmiş, % 23.3 ünde hafif iyileşme görülmüştür. Hastaların % 12 sinde bir iyileşme gözlenmemiştir. Uygulama sırasında serum kalsiyumunda % 3.6, idrar kalsiyumunda % 54 artış olmuştur. Ancak 3 yıllık izlem sonucunda herhangi bir böbrek taşı oluşumu gözlenmemiştir (7). Psoriasisli hastaların bazılarında artirit gözlendiği, bunun da 2 mikrogram $1,25(OH)_2D$ ile iyileştirildiği bildirilmiştir.

Sonuç

Vitamin D 'skeletin sağlıklı gelişimi için elzemdir. Aynı şekilde gelişen kemiklerin sağlığının sürdürülmesi için de büyük önem taşır. Ülkemizde vitamin D yetersizliğine bağlı raşitizm önemli çocuk sağlığı sorunlarından biridir. Sütün D vitaminiyle zenginleştirilmesi sonucu raşitizm gelişmiş ülkelerde sorun olmaktan çıkmıştır. Buna karşın yaşlılarda vitamin D yetersizliğine sık rastlanmaktadır. Bunun temel nedeni yaşlıların eve bağımlı olmaları yüzünden güneşten yeterince yararlanamamalarıdır. Halbuki bu ülkelerde süt vitamin D ile zenginleştirilmiştir. Ülkemizde vitamin D sadece margarine eklenmektedir. Ancak günlük alınabilecek margarin miktarı gözönüne alınırsa diyetle vitamin D gereksinmesinin karşılanması olanaksızdır. Yaşlılarda vitamin D yetersizliği osteomalasi ve osteoporoz riskini arttırmaktadır. Gerek çocuklardaki raşitizm gerekse yetişkinlik ve yaşlılıktaki osteomalasi ve osteoporozu önlemek için her bireyin günlük 10 mikrogram (400 unite) D vitamini sağlaması gerekir. Bunun en iyi yolu derinin sürekli ve düzenli güneşle temasıdır. Kışın öğle vakti, yazın sabah ve ikindi zamanlarında hergün el, ayak, kol, bacak ve yüzün güneşlendirilmesi gereksinmeyi karşılayabilir. Yaşlılarda deride vitamin D nin oluşum elverişliliği de azaldığı göz önüne alınarak günlük 15 mikrogram D vitamini alımı önerilmiştir. Bunun bir kısmı normal besinler ve güneşle, bir kısmı da günlük alınacak 2-3 g balık yağıyla sağlanabilir. D vitamini metaboliti olan $1,25(OH)_2D$ psoriasis gibi deri hastalığının tedavisinde ve bazı tümör hücrelerinin çoğalmasını önlemede de kullanılabilir.

Prof.Dr.Ayşe BAYSAL

KAYNAKLAR

- 1- Holick, MF., Maclaughlin, JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D_3 in human skin and the physiologic consequences. Science 210: 203, 1980.
- 2- Webb A.R., Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D_3 : exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D_3 synthesis in human skin. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 67: 373, 1988.
- 3- Holick MF, Matsuoko LY, Worstman, J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1104:5, 1989.

- 4- Matsuoka LY, İde L, Worstman J, et al. Sunscreen suppress cutaneous vitamin D synthesis. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 64:1165, 1987.
- 5- Sedrani SH; Al-Arabi KM, Abanmy A, et al: Frequency of vitamin D-deficiency rickets in Riyad. *King Saud University Press* 281: 5, 1990.
- 6- Active vitamin D compounds and analogues: A new, therapeutic era for dermatology in the 21 st Century. *Mayo Clinic Proc.* 68: 925, 1993.
- 7- Holick MF, Mc Collum Award Lecture, 1994: Vitamin D-new horizons for the 21 st Century. *American J.Clinical Nutrition* 60:619, 1994.