



VİTAMİN D'NİN BİYOLOJİK ÖNEMİ VE DİŞ HEKİMLİĞİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF VITAMIN D AND RELATIONSHIP BETWEEN DENTISTRY

Arş. Gör. Dt. Saim YANIK*

Doç. Dr. Mutan Hamdi ARAS*

Yrd. Doç. Dr. Aydın KESKİNRÜZĞAR*

Prof. Dr. Sedat ÇETİNER***

Makale Kodu/Article code: 1571

Makale Gönderilme tarihi: 12.03.2014

Kabul Tarihi: 01.09.2014

ÖZET

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor hemostazı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve kemik gelişimi için de vazgeçilmezdir. Ayrıca aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D3'ün nükleer vitamin D reseptörü aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Vitamin D'nin bu önemli etkilerinin yanında kolon kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi birçok kanser tipinin, multiple skleroz ve diyabet gibi otoimmün hastalıkların, allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde de önemli bir yeri vardır. Vitamin D yetersizliğinin çenelerde görülen bifosfonata bağlı osteonekroz ve periodontal hastalıklarla bağlantılı olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu derlemede vitamin D'nin metabolizması, fonksiyonu, sistemler üzerine olan etkileri ve diş hekimliği ile olan ilişkisinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: 1 α ,25(OH) $_2$ D, bifosfonat, Vitamin D, osteonekroz

ABSTRACT

Vitamin D has an important effect on calcium and phosphorus homeostasis and it is indispensable for bone formation. Moreover vitamin D regulates alot of genes involved in cell differentiation and cell proliferation through nuclear vitamin D receptor of its active form, 1,25-dihydroksyvitamin D3. Besides its important effects, vitamin D contributes to the prevention of various cancers such as colon cancer, prostate cancer, and breast cancer, autoimmune diseases such as multiple sclerosis and diabetes, allergic diseases, cardiovascular and infectious diseases. In many studies, vitamin D insufficiency that is proved to be related with bisphosphonate related osteonecrosis of jaw and periodontal diseases. In this review the metabolism of vitamin D, its function, the effects of vitamin D on systems, and relationship between dentistry is going to be mentioned.

Keywords: 1 α ,25(OH) $_2$ D, bisphosphonate, Vitamin D, osteonecrosis.

GİRİŞ

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasıdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan, enzim tepkimelerinde yardımcı gibi rol oynayan maddelere verilen ortak isimdir. En önemli vitaminlerden birisi de vitamin D'dir¹. Yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. Vitamin D vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilerek kan dolaşımına verilir, diğer dokular üzerinde etki gösterir ve bu etkisi

feedback mekanizmalarla düzenlenir². Ayrıca aktif D vitaminin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir¹.

Vitamin D kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisidir ve bu metabolizmasını; paratiroid bezler, kemik, bağırsak ve böbrek üzerine gösterdiği etkilerle düzenler¹. Serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki gösterir³. Vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH) $_2$ D $_3$] nükleer vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile hücre farklılaşması, proliferasyonu ve

* Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.

** Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD.



immünmodülasyonu gibi önemli biyolojik etkilere sahiptir. Ayrıca vitamin D hücrese reseptörüne bağlandıktan sonra bu etkilerini göstermesinde yardımcı olan birçok genide regüle eder⁴.

D vitamini yetmezliği infant ve çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu agreve ve presipite eder, ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye sebep olur. Yapılan birçok çalışmada, vitamin D'nin kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, kardiyovasküler, otoimmun, allerjik ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir⁵⁻⁸. Ayrıca Vitamin D eksikliği ile eşzamanlı olarak bifosfonat kullanımının çenelerde osteonekroz riskini arttırdığına dair çeşitli literatürler mevcuttur⁹⁻¹¹. Bu derlemenin amacı vitamin D'nin etki mekanizması, klinik kullanım alanları ve diş hekimliği ile olan ilişkisi hakkında bilgi sunmaktır.

Vitamin D Kaynakları

Gerçekte bir prohormon olan vitamin D vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır. 1) Vitamin D3 veya kolekalsiferol (C27H44O) 2) Vitamin D2 veya ergokalsiferol (C28H44O). İnsanlar D vitamini yiyeceklerden veya diyet desteklerinden alabilmekte ve deride güneş ışığına maruziyetle endojen sentezle yapabilmektedirler¹². Hayvansal kaynaklı besinlerden; balık yağı, tereyağı, yumurta sarısı, süt ve bazı sebzeler (mantar, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz) vitamin D yönünden zengindir¹².

Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Vücudunda bulunan vitamin D'nin büyük bir kısmı (% 90- 95) güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermediğinden dolayı güneş ışığı temel kaynaktır ve güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe ve güneş ışığından yeterince faydalanıldığı takdirde ilave vitamin D almaya gerek yoktur^{3,13}.

Vitamin D'nin Biyokimyası ve Fizyolojisi

Vitamin D, steroid yapısında 27 C'lu bir hormondur ve yağda çözünür özelliğindedir. Vitamin D'nin 37 metaboliti mevcut olup kalsiyum ve fosfor metabolizmasının en önemli hormonudur¹⁴. Vitamin D3 üç adet çift bağa sahiptir ve erime noktası 84-85 C'dir. Suda çözünmez ve maksimum UV absorpsiyonu ise 265 nm dedir¹⁵. Vitamin D2 ise dört adet çift bağa sahip olup kaynama noktası 121 C'dir. UV absorpsiyon ve çözünebilirlik özellikleri D3 ile aynıdır¹⁶. Vitamin D ısıya, ışığa ve saklama koşullarına karşı duyarlıdır.

Vitamin D yan zincirindeki farklılık nedeniyle değişik formlara sahiptir ve biyolojik olarak inaktiftir¹⁷.

Vitamin D'nin Metabolizması

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterol'e (7DHC) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına gelir. Epidermise penetre olan UV ışınları, deride bulunan inaktif provitamin D3 (7-dehidrokolesterol)'ü fotoliz yaparak previtamin D3'e dönüştürür¹⁸. 7-dehidrokolesterol karaciğerde 25. karbon atomunun hidroksilasyonu ile 25-hidroksivitamin D3'e (25(OH)D) dönüşmektedir. Vitamin D'nin aktif formuna dönüşmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. 25(OH)D böbreklerde vitamin D'nin en aktif şekli olan 1,25(OH)2D3'e (kalsitriol) hidroksillenir. Bu metabolit 25(OH)D' den 100-500 kez daha aktiftir ve bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. 1,25(OH)2D3 yeterli düzeye ulaştığında 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta, bunun üzerine eklenen kısmı böbreklerde 24,25-dihidroksivitaminD3 (24,25(OH)2D3) şekline dönüştürülmekte ve sonra katabolize edilmektedir¹⁶.

Vitamin D Eksikliği ve Fazlalığı

İnsanlarda D vitamini eksikliği uygun bir diyet alımı olmadığı zaman ya da UVB ışınlarına yeterli miktarda maruz kalmadığı zaman oluşur. Vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında; ciltte azalmış sentez, azalmış absorpsiyon, artmış sekestrasyon ve katabolizma, emzirme, 25(OH)D sentezinin azalması, 25(OH)D'nin artmış üriner kayıp, 1,25(OH)2D sentezinin azalması, genetik hastalıklar, edinilmiş hastalıklar bulunmaktadır. Eksiklik, yetersizlik ve zehirlenme serum 25OHD düzeyine bakılarak belirlenir¹⁹.

Yapılan birçok hayvan çalışmalarında ve bifosfonat kullanan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, vitamin D eksikliği oluşturulan ratlar da BRONJ'un oluşma riskinin daha yüksek olduğu ve BRONJ meydana gelen hastalarda vitamin D eksikliğinin ve yetersizliğinin olduğu gösterilmiştir^{9,10,11}.

25-hidroksivitamin D optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamasına rağmen, pek çok uzman tarafından D vitamini eksikliği 25(OH)D düzeyinin mililitre başına 20 ng (50 nmol) altındaki durum olarak tarif edilmiştir. D vitamini fazlalığı (intoksikasyonu) için ise 25OHD düzeyinin 150 ng/ml den yüksek olması



tanı koydurucudur. 21 ile 29 ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/ml'den yüksek ise normal D vitamini düzeyini göstermektedir²⁰.

Vitamin D'nin Etkileri

Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, kardiomyozitler ve vasküler düz kas hücrelerinde VDR bulunur ve aktif vitamin D ile etkileşime girerler. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada, vitamin D eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ilişkinin olduğu iddia edilmiştir^{21,22}. Daha çarpıcı sonuçlar ise, 6 yıldan fazla süren kalp krizi geçiren 548 hasta üzerinde yapılan çalışmada; hastaların 378 inde düşük vitamin D seviyesi görülmüş ve düşük vitamin D seviyesinin kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda ölüm riskini artırdığı belirtilmiştir²³. Yapılan diğer bir araştırmada ise arterlerde kolesterol birikmesini ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir²⁴. 2010 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada, orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerin D vitamini düzeyleri yeterince yüksek olduğu durumda % 33 oranında kalp hastalığından korunma riskine sahip olduğu bulunmuştur²⁵.

Diyabet

VDR'ler aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde de tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda her iki diyabet tipinde de vitamin D seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vitamin D, tip 2 diyabette önemli olan çevre dokulardaki insülin direncini de düşürmektedir. Böylece insülin direnci nedeniyle kan şekeri artışı yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmaktadır^{26,27}. 2-4 yıldan fazla süren 83,779 diyabet öyküsü olmayan bayanlarda yapılan bir çalışmada; günlük kombine 1200 mg dan fazla kalsiyum ve 800 IU den fazla vitamin D alan grupta, günlük 600 mg dan az kalsiyum ve 400 IU den az vitamin D alan gruba göre %33 daha az oranda tip 2 diyabet iddia edilmiştir²⁸. Yine 31 yıldan daha fazla süren 10,366 Finlandiyalı çocuk üzerinde yapılan diğer bir çalışmaya göre; hayatlarının ilk yılında günlük 2000 IU vitamin D alanlarda tip 1 diyabet riski yaklaşık olarak % 80 oranında azalmaktadır²⁹.

Kanser

Vitamin D; hücre büyümesini düzenleyen en güçlü hormonlardan biridir ve vitamin D reseptörleri içeren birçok hücre tipi keşfedilmiştir. Bu reseptörler, 1,25 (OH) 2 D ile aktive edilebilirler ve normal işleyen hücrelerin farklılaşmasını indükler, proliferasyon, invazyon, anjiyojenez ve metastatik potansiyelini inhibe ederler. Akciğer, kolon, böbrek, göğüs ve prostat gibi tümör modellerinde: vitamin D'nin metastaz karşıtı bir rol oynadığı keşfedilmiştir³⁰. Vitamin D'nin kanserdeki rolü ilk melanom ve lösemi hücre kültürü kullanılarak yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{31,32}. Bu in vitro çalışmalarda; 1,25-(OH)2D3'ün 1 nm konsantrasyonlarında hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe ettiği belirtilmiştir^{33,34}. Jenap ve arkadaşlarının³⁵ yapmış olduğu bir çalışmada, D vitamini eksikliği olan kadınların meme kanserine yakalanma riskinin % 222 den daha fazla olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda da, D vitamini eksikliğini, kolon³⁶, göğüs³⁷, yumurtalık³⁸ ve prostat³⁹ kanserine bağlı her yıl binlerce erken ölüme sebep olabileceğini işaret edilmektedir. Göğüs ve kolorektal kanserin, 25-hidroksivitamin D'nin 32 ng / mL 'den yüksek konsantrasyonunda % 50 oranında azaltılabilir olduğu rapor edilmiş⁴⁰ ve benzer bir çalışmada da kolorektal kanserin, 25-hidroksi D'nin 34 ng/ml'lik konsantrasyonunda insidansının yarı seviyeye, 46 ng / ml'lik konsantrasyonunda ise üçte iki oranında azaltılabilir olduğu bulunmuştur⁴¹. Günlük 1100 IU vitamin D3 ve 1000 mg kalsiyum alan postmenopozal kadınlarda 4 yıllık süre için kanser gelişimi riskinin % 60 oranında azaltılabileceği bildirilmektedir⁶.

Kronik böbrek hastalığı

D vitamininin, kan basıncını düşürücü ve aynı zamanda, böbrek fonksiyonunun bağımsız bir belirteci olan albüminin atılım oranını azaltarak böbrekler üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır⁴². Evre 3/4 kronik böbrek rahatsızlığı olan hastalarda yapılan çalışmalarda günlük 1650 IU vitamin D verilmiş ve hastaların 27 aylık takibi yapılmıştır. Vitamin D verilen grupta (21%) kardiyovasküler mortalitenin kontrol grubuna (44%) oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir⁴³.

Vitamin D ve Otoimmün Hastalıklar

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklarda rolünün olabileceği düşüncesi antijen sunan hücreler, makrofajlar ve aktif T hücreleri gibi bağışıklık sistemi hücrelerinde VDR keşfine dayanmaktadır⁴⁴. Birçok invitro deneyde D vitamini bileşiklerinin TH1 ve TH2 hücre-



lerin proliferasyonunda sitüme veya inhibe edici etkisinin varlığı gösterilmiştir⁴⁵. Ancak bunların otoimmün hastalığı açısından yorumlanması zordur. Bununla birlikte 1993 yılında, T hücre aracılı enflamasyonun, D vitamini bileşiklerinin tarafından özellikle 1,25 (OH) 2D3 ile bastırılmasının keşfi, otoimmün hastalıkların tedavisinde D vitamini kullanımını konusunda ilgiye yol açmıştır⁴⁶. D vitamini eksikliğinin sistemik lupus erythematosus, tip 1 diabetes mellitus, multiple skleroz, iltihaplı bağırsak hastalıkları ve romatoid artrit patogenezinde rol oynadığı vurgulanmıştır⁴⁷. Geniş bir toplum çalışması olan "Nurses Health Study I and II" de Vitamin D alımı en yüksek beşlide olan kadınlarda, multiple skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuş⁴⁸. "Iowa Women's Health Study" de 29.368 kadında romatoid artrit oluşu, vitamin D alımı ile ters orantılı bulunmuş ve ayrıca romatoid artrit ile vitamin D serum konsantrasyonlarının ilişkili olduğu anlaşılmıştır⁴⁹. Finlandiya'da yapılan 30 yıllık takibi yapılan bir çalışmada; günlük 50 mg üzerinde D vitamini alan bebeklerde tip 1 diyabet gelişimi riskinin belirgin oranda düşük olduğunu gösterilmiştir (rölatif risk 0.12)⁵⁰.

Vitamin D ve Bifosfonatlara Bağlı Çenelerde Görülen Osteonekroz

Bifosfonatlar, endojen pirofosfonatların metabolize olmayan analogları olup, osteoklastik kemik resorpsiyonunun en güçlü inhibitörleridir ve geniş oranda osteoporozun, malign hiperkalseminin, multiple myelomunun, paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının kemik metastazi yapan göğüs, prostat, akciğer ve diğer yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde kullanılır^{51,52}.

Rhee ve ark.⁵³ osteoporotik postmenopozal Asyalı kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada alendronate (5 mg) ve calcitriol (0,5 µg) kombine tedavisinde kemik yoğunluğunun arttığını göstermişlerdir. Çoğu BRONJ (bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws) vakasının primer diagnozunda göğüs kanseri veya multiple myelom bulunmaktadır⁵⁴. Bu hastaların büyük bir kısmında ise vitamin D yetersizliği veya eksikliği olduğu bildirilmektedir⁵⁵. Her ne kadar vitamin D miktarı ile BRONJ arasında tam bir ilişki kurulmamış olsa da, vitamin D'nin yeterli olmadığı popülasyonlar da BRONJ'un oluşma riskinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{10,11}. Yine Huguko⁹ ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında vitamin D yetersizliği oluşturulmuş ve zoledronik asit uygulanmış olan gruptaki ratlarda (%66,7), sadece zoledronik asit

uygulanmış (%14,3) ve sadece vitamin D yetersizliği oluşturulmuş (%0) olan gruptaki ratlara oranla belirgin bir şekilde BRONJ oluştuğunu rapor etmişlerdir. Mas-taglia ve ark.⁵⁶ bifosfonat verdikleri ratlarda, vitamin D yetersizliği olan grupta lomber spin ve proksimal tibiaadan alınan örneklerde kemik kütlelerinin ve hacminin daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Altundağ ve ark.⁵⁷ ileri sürdükleri hipotezde vitamin D ve kalsiyum takviyesinin, kemik rezorpsiyonun artırabileceğini ve bifosfonatların etkinliğini azaltabileceğini vurgulamışlardır.

Vitamin D ve Diş Hekimliği ile İlişkisi

Periodontal hastalıklar, periodontal ataşman kaybıyla karakterize, yaygın kronik enflamatuvar bir durumdur⁵⁸. Alveoler kemik kaybı periodontitis için önemli bir özelliktir ve araştırmalar osteopeninin inflamasyon kaynaklı oral kemik kaybı duyarlılığını artırarak periodontal hastalık için zemin hazırlayan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada osteoporoz ve diş kaybı arasında ilişki olduğunu ortaya konmuş ve ayrıca osteoporozun periodontal hastalıkların ilerlemesine neden olabileceği ileri sürülmüştür⁵⁹. Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmada düşük vitamin D ile ilişkili osteoporozlu bayanlarda periodontal hastalıkların daha fazla olduğu bulunmuştur⁶⁰.

Yapılan 3 yıllık bir çalışmada; günlük 700 IU vitamin D ve 500 mg kalsiyum takviyesi alan yaşlı insanlarda diş kaybının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir⁶¹. Yine ek olarak alınan kalsiyum ve vitamin D ile periodontal sağlık arasında önemli bir ilişki olduğunu ve ilave alınan vitamin D ve kalsiyumun periodontal sağlığı geliştirdiği, mandibula da kemiğin mineral yoğunluğunu artırdığını ve alveolar kemik rezorpsiyonunu azalttığını göstermiştir⁶². Yapılan randomize klinik bir çalışmada ek olarak 800-100 I.U den yüksek dozda alınan kalsiyum ve vitamin D'nin periodontal hastalıkların şiddetinin azalmasında faydalı bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca vitamin D kemik ve kalsiyum hemostazın da rol oynadığı gibi immün hücre sitokin ekspresyonunu inhibe ederek güçlü antibiyotik etkiye sahip olan monosit/makrofaj sekresyonunu artırır ve antienflamatuvar bir ajan gibi etki gösterir. Bu bilgiler vitamin D'nin sadece kemik üzerine olan etkisi ile değil aynı zamanda antienflamatuvar etkisiyle de periodontitis tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir⁶³.



SONUÇ

Yapılan çalışmalar vitamin D'nin sadece kemik mineral metabolizmasında görev yapmakla kalmadığını birçok metabolik süreçte görev alarak insan sağlığında önem taşıdığını göstermektedir. Genel olarak kemik hormonu olarak bilinmesine rağmen, antienflamatuar ve immünomodülatör özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle kanser, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler, enfeksiyon, obezite, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Ayrıca D vitaminin eksikliği veya yetersizliği diş çürükleri, periodontal hastalıklar ve bifosfonata bağlı çenelerde görülen osteonekrozun oluşmasının önlenmesinde, azaltılmasında veya tedavisinde önemli rolü bulunmaktadır. Sonuç olarak, insan sağlığı için bu kadar büyük öneme sahip olan vitamin D'nin, diş hekimliğini ilgilendiren hastalıklarla olan ilişkisi daha iyi araştırılmalı ve bu konuyu aydınlatacak daha büyük ve ileri çalışmalar gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15 ed. İstanbul; Çeviri editörü: Sağlıkler Y: Nobel Matbaacılık. 2004. p.2060-75.
2. Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Derg 2008;4:1-7.
3. Ersöz B, Kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözen EY. İnsan Biyokimyası. Ankara; 2002. p.467-72.
4. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:7-13.
5. Bordelon P, Ghetu MV and Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. Am Fam Physician 2009;80:841-6.
6. Holick MF and Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;87:1080-6.
7. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004;79:362-71.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 8:1678-88.
9. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. J Bone Miner Res 2010;25:1337-49.
10. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;106:389-91.
11. Ardine M, Donadio M. Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? Ann Oncol 2006;17:1336-7.
12. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". Am J Clin Nutr 2008;88:483-90.
13. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008;88:491-9.
14. Shihadeh Y. Güneşe maruz kalma şekillerinin D vitamini üretimindeki rolü. Uzmanlık Tezi İ.Ü, İstanbul. 1998.
15. Rucker RB. Handbook of vitamins. 3 ed. New York; Marcel Dekker: 2001. p.616
16. Zempleni J. Handbook of vitamins. 4 ed. New York; CRC Press:2008.p.608.
17. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:4-8.
18. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Anderson RR, Blank, IH, Parrish JA, Elias P. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. Science 1980;210:203-5.
19. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:265-1.
20. Holick. MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress The New England Journal Of Medicine 2007; 357:266.



21. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-43.
22. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:381-400.
23. Liu. (University Medical Center, Groningen, Netherlands), European Society of Cardiology's Congress, Stockholm. 2010.
24. Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, Proctor BM, Petty M, Chen Z, Schechtman KB, Bernal-Mizrachi L, Bernal-Mizrachi C. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009;120:687-98.
25. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, Clarke A, Franco OH. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:225-36.
26. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insülin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
27. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995;38:1239-45.
28. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:650-6.
29. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study. *Lancet* 2001, 358:1500-3.
30. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-61.
31. Abe E. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:4990-4.
32. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981;108: 1083-6.
33. Rheem DS, Baylink DJ, Olafsson S, Jackson CS, Walter MH. Prevention of colorectal cancer with vitamin D. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:775-84.
34. Schwartz GG. Vitamin D and intervention trials in prostate cancer: from theory to therapy. *Ann Epidemiol* 2009;19:96-102.
35. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:5500.
36. Garland C GF. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.
37. Gorham E GC, Garland F. Acid haze air pollution and breast and colon cancer in 20 Canadian cities. *Can J Public Health* 1989;80:96-100.
38. Lefkowitz ES and Garland CF. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1133-6.
39. Schwartz GG HB. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer?. *Anticancer Res* 1990;10:1307-11.
40. 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.
41. Khosla S and Melton LJ, 3rd. Clinical practice. Osteopenia. *N Engl J Med* 2007;356:2293-300.
42. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and vascular disease: the current and future status of vitamin D therapy in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:111-9.
43. Lishmanov A, Dorairajan S, Pak Y, Chaudhary K, Chockalingam A. Treatment of 25-OH Vitamin D Deficiency in Older Men With Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4 Is Associated With Reduction in Cardiovascular Events. *Am J Ther* 2011.
44. Bhalla AK, Amento EP, Clemens T L, Holick, MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10.
45. Adorini L and Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:404-12.



46. Yang S, Smit C, DeLuca HF. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 α , 25-dihydroxyvitamin D2 suppress immunoglobulin production and thymic lymphocyte proliferation in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1158:279-86.
47. Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P and Costedoat-Chalumeau N. [Vitamin D and autoimmunity. Second part: Clinical aspects]. *Rev Med Interne* 2012;33:87-93.
48. Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.
49. Merlino LA CJ, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
50. Hypponen E LE, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500-3.
51. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 2011;49:2-19.
52. Koçyiğit İD, Kaman S, Atıl F, Tekin U, Tüz H.H. Bisfosfonatlara Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz (Bon) Ve Güncel Tedavi Yöntemleri. *Atatürk Üniv. Dış Hek. Fak. Derg* 2013;7: 116-24.
53. Rhee Y, Song K, Park S, Park HS, Lim SK, Park BW. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil(R)) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Endocr J* 2013; 60:167-72.
54. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M and Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
55. Badros A, Goloubeva O, Terpos E, Milliron T, Baer MR and Streeten E. Prevalence and significance of vitamin D deficiency in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2008;142:492-4.
56. Mastaglia SR, Pellegrini GG, Mandalunis PM, Gonzales Chaves MM, Friedman SM, Zeni SN. Vitamin D insufficiency reduces the protective effect of bisphosphonate on ovariectomy-induced bone loss in rats. *Bone* 2006;39:837-44.
57. Altundag O, Altundag K, Selim Silay Y, Gunduz M, Demircan K, Gullu I. Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Med Hypotheses*. 2004;63:1010-3.
58. Ritchie CS, Joshipura K, Hung HC, Douglass CW. Nutrition as a mediator in the relation between oral and systemic disease: associations between specific measures of adult oral health and nutrition outcomes. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:291-300
59. Jeffcoat MK, Chesnut CH. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. *J Am Dent Assoc* 1993;124:49-56.
60. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res* 2011;46:97-104.
61. Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-6.
62. Andresen C, Olson E, Nduaka C, Pero R, Bagi CM. Action of calciotropic hormones on bone metabolism—Role of Vitamin D3 in bone remodeling events. *Am J Immunol* 2006;2:40-51.
63. Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS. Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:302-8.

Yazışma Adresi

Saim YANIK
Gaziantep Üniversitesi
Dış Hekimliği Fakültesi,
27310, Gaziantep, TÜRKİYE
Tel: 0342-360 96 00
Fax: 0342 361 03 46
E-mail: saimyanik@hotmail.com

