

FİZİKSEL TIP**OSTEOPOROZ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ****SERUM VİTAMİN D LEVELS IN PATIENTS APPEALED TO OSTEOPOROSIS OUTPATIENT CLINIC**

Burcu YANIK MD*, Duygu GELER MD**, Haydar GÖK MD**, Peyman YALÇIN MD**

* Fatih Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

I. Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi, 28 Nisan- 2 Mayıs, 2004, Antalya'da tebliğ edilmiştir.

ÖZET

Çalışmanın amacı osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeylerini saptamak ve serum D vitamini düzeylerinin mevsim, kemik dansitometresi ve kemik döngüsü belirleyicileri ile ilişkisinin retrospektif olarak belirlenmesidir.

Osteoporoz İzlem Polikliniğine başvuran toplam 472 kişi çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, lomber ve femur boynu BMD değerleri, serum D vitamini, parathormon, osteokalsin ve deoksipiridinolin düzeyleri ve bu markerların ölçüldüğü tarih ay olarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan toplam 472 kişinin 400'ü (% 84,7) osteopeni ve osteoporozlu hasta grubu, 72'si ise (% 15,3) kontrol grubunda idi. Toplam 472 kişinin 224'ünde (%47.4) D vitamini düzeyi düşük olarak belirlendi ($\leq 20 \mu\text{g/L}$). Serum D vitamin düzeyinin düşüklük oranı, hasta grubunda %52,8; kontrol grubunda ise %51,6 idi. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin mart ayında en düşük ($12.41 \pm 5.42 \mu\text{g/L}$); eylül ayında ise en yüksek olduğu ($31.33 \pm 8.28 \mu\text{g/L}$) saptandı. Hasta grubunda D vitamini düzeyleri ile parathormon ($p=0.001$), osteokalsin ($p<0,05$) ve deoksipiridinolin ($p= 0.001$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Ülkemizde D vitamini düşüklüğü oldukça yaygındır. Türk kadınlarının kalsiyum ve D vitamini takviyesine ihtiyaç duydukları ve bu ihtiyacın kış aylarında daha da arttığı görülmüştür. D vitamini düzeyleri ile kemik dönüşüm hızı belirleyicileri arasında negatif ilişki saptanması da D vitamini replasmanı ile kemikteki döngünün azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Anabtar Kelimeler: Osteoporoz, D vitamini, mevsim, kemik dönüşüm hızı belirleyicileri

SUMMARY

The aim of the study is to determine the serum vitamin D levels and to determine retrospectively the relationship between these levels and season, bone mineral densitometry (BMD) and bone turnover markers.

Totally 470 person were evaluated with age, sex, lumbar and femur neck BMD values, serum vitamin D, parathormone, osteocalcin and deoxyypyridinoline levels. The measurement dates were recorded as month.

400 (% 84.7) osteopeni and osteoporosis patients and 72 (% 15.3) controls were evaluated. % 47.4 of 472 person had D hipovitaminosis ($< 20 \mu\text{g/L}$). Serum hipovitaminosis was %52.8 in osteoporosis patient group and %51.6 in control group. In patient group, the lowest values of serum vitamin D was in March ($12.41 \pm 5.42 \mu\text{g/L}$), and the highest values of serum vitamin D was in September ($31.33 \pm 8.28 \mu\text{g/L}$). In patient group, serum vitamin D levels were negatively correlated with parathormone ($p=0.001$), osteocalcin ($p<0,05$) ve deoxyypyridinoline ($p= 0.001$) levels.

D hipovitaminosis is very common in our country. It is concluded that the Turkish women need calcium and vitamin D replacement, especially in winter months. Because the vitamin D levels and bone turnover markers are negatively correlated, we think the replacement of vitamin D may decrease the bone turnover.

Key Words: Osteoporosis, Vitamin D, Season, Bone turnover markers

GİRİŞ

D vitamini kemik metabolizması için önemli bir vitamin olup, eksikliğinin osteoporoz gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. D vitamini eksikliği iskelet mineralizasyon defektlerine yol açmakta, serum kalsiyum ve fosfat düşüklüğü, ALP yüksekliği gibi biyokimyasal anormalliklerle seyreden osteomalazi veya rikets gibi hastalıklara neden olmaktadır. D vitamini eksikliğine bağlı olarak kemik osteoid hacminde artış ve kemik yapımında azalma görülmektedir. D vitamininin yetersiz düzeyde olması hiperparatiroidizme yol açar. Hiperparatiroidizm ise yaşa bağlı kemik kaybını daha da hızlandırmaktadır. Bu durum osteopeni ve kemik kırıkları açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (1). D vitamini düşüklüğünün kemik kaybına yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (2,3).

Vitamin D besinlerle ve deride UV ışınlarından fotokimyasal sentez yoluyla sağlanmaktadır. Bu da D vitamin seviyelerinin mevsimlere göre değişebileceğini düşündürmektedir (1).

Bu çalışmanın amacı; osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeylerini saptamak ve mevsim, kemik dansitometresi ve kemik döngüsü belirleyicileri ile ilişkisini retrospektif olarak incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz İzlem Polikliniğine başvuran 472 kişi alındı. Tüm hastaların polikliniğe ilk başvurusuydu ve hiçbiri kalsiyum veya D vitamini tedavisi almıyordu. Hastaların yaş ve cinsiyeti kaydedildi. Lomber ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerleri (g/cm^2) ölçüldü. T skoru -1 'den daha düşük olanlar osteoporoz ve osteopenili hasta grubu, t skoru -1'den yüksek olanlar kontrol grubu olarak alındı. Hepsinin serum 25-OH-D ($\mu g/L$), parathormon (pg/mL), osteokalsin (ng/mL) ve deoksipiridinolin ($pmol/\mu mol$ creatin) düzeyleri ölçüldü. Hastaların serum D vitamini düzeyleri radioimmunoassay (Biosource), parathormon düzeyleri radioimmunoassay (IDS), osteokalsin düzeyleri IRMA (DSL) ve deoksipiridinolin düzeyleri radioimmunoassay (IDS) tekniği ile ölçüldü. Bu markerların ölçüldüğü tarih ay olarak kaydedildi. D vitamin düzeylerinin mevsimle ilişkisine, femur boynu ve lomber KMY, kemik döngüsü belirleyicileri ve yaşla korelasyonuna bakıldı. İstatistik yöntemi olarak Pearson

korelasyon analizi kullanıldı. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

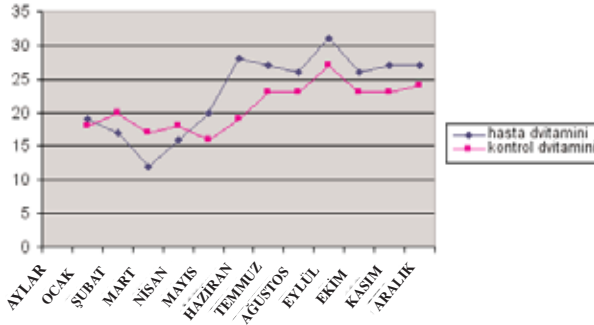
Çalışmaya alınan toplam 472 kişinin 400'ü (% 84,7) osteoporoz ve osteopenili hasta grubu, 72'si ise (% 15,3) kontrol grubunda idi. Hastaların % 90,3'ü kadın (426), % 9,7'si erkekti (46). Yaş ortalamaları 62 ± 35 idi. Hasta grubunun lomber KMY ortalaması $0.737 \pm 0.096 g/cm^2$ ve femur boynu KMY ortalaması $0.698 \pm 0.146 g/cm^2$ idi. Kontrol grubunda lomber KMY ortalaması $1.012 \pm 0.161 g/cm^2$ ve femur boynu KMY ortalaması $0.820 \pm 0.156 g/cm^2$ idi. Çalışmaya alınan toplam 472 kişinin 224'ünde (%47,4) D vitamini düzeyi düşük olarak belirlendi ($\leq 20 \mu g/L$). Serum D vitamini düzeyinin düşüklük oranı, hasta grubunda %52,8; kontrol grubunda ise %51,6 idi. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin kış aylarında başvuran hastalarda düşük seyrettiği, mart ayında en düşük düzeye ulaştığı ($12.41 \pm 5.42 \mu g/L$); daha sonra yükselme eğilimine girerek eylül ayında en yüksek düzeye ulaştığı ($31.33 \pm 8.28 \mu g/L$) saptandı. Kontrol grubunda ise D vitamini düzeylerinin kış aylarında başvuranlarda düşük seyrettiği, mayıs ayında en düşük düzeye ulaştığı ($15,76 \pm 7,08 \mu g/L$); ve yine eylül ayında en yüksek düzeye ulaştığı ($26.97 \pm 6.45 \mu g/L$) görüldü. Şekil 1'de osteoporozlu hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeylerinin aylara göre dağılımı görülmektedir. Tablo 1'de osteoporozlu hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeylerinin aylara göre düzeyleri görülmektedir.

Tablo-1. Osteoporozlu hasta ve kontrol grubunda aylara göre D vitamini düzeyleri ($\mu g/L$)

	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran
Hasta	19,08±11,10	17,06± 3,57	12,41±5,42	15,98±12,32	19,58±15,57	27,79±16,71
(n)	35	30	24	68	55	45
Kontrol	18,20±10,13	20,75±6,72	16,52±6,28	17,83±14,35	15,76±7,08	18,78±12,18
(n)	3	6	5	8	14	8
	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
Hasta	26,90±18,77	26,30±21,55	31,33±8,28	26,31±17,10	26,60±13,66	27,41±14,63
(n)	13	21	15	22	32	33
Kontrol	22,80±21,57	22,67±1,98	26,97±6,45	23,15±9,79	23,40±15,30	23,65±11,72
(n)	6	3	3	5	5	6

n: hasta ve kontrol gruplarındaki kişi sayısı

Tüm hastalarda KMY ve kemik döngüsü belirleyicileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş, menopoz yaşı, femur boynu KMY, lomber KMY, serum D vitamini, parathormon, osteokalsin, idrar deoksipiridinolin düzeyleri Tablo-3 'de gösterilmiştir. Serum D vitamini, parathormon, osteokalsin, idrar deoksipiridinolin düzeyleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p >0,05$).



Şekil 1. Osteoporozlu hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeylerinin aylara göre dağılımı.

Tablo-2. Tüm Hastalarda yaş, KMY ve Kemik Döngüsü Belirleyicileri

Parametreler	Kadın (n: 426)	Erkek (n:46)
	Mean ± SD	Mean ± SD
Yaş	61,99±36,12	55,47±12,69
Menapoz yaşı	44,62±6,61	-
Lomber KMY (g/cm ²)	0,78±0,15	0,73±0,12
Femur KMY (g/cm ²)	0,71±0,15	0,76±0,16
D vitamini (µg/L)	23,11±17,35	25,73±19,67
Parathormon (pg/mL)	45,85±37,81	39,59±29,65
Osteokalsin (ng/mL)	11,51±9,55	9,68±6,7
Deoksipiridinolin(pmol/µmolcreatin)	7,86±10,03	10,72 ±11,64

Tablo-3. Hasta ve kontrol grubunda yaş, KMY ve Kemik Döngüsü Belirleyicileri

Parametreler	Hasta (n:400)	Kontrol (n:72)
	Mean ± SD	Mean ± SD
Yaş	61,41±8,12	54,00±7,17
Menapoz yaşı	38,75±8,21	45,40±5,12
Lomber KMY (g/cm ²)	0,73±0,09	1,01±0,16
Femur KMY (g/cm ²)	0,69±0,14	0,82±0,15
D vitamini (µg/L)	26,31±17,10	23,12±9,79
Parathormon (pg/mL)	40,71±21,60	16,51±16,21
Osteokalsin (ng/mL)	15,13±6,76	9,18±6,7
Deoksipiridinolin(pmol/µmolcreatin)	7,71±1,03	13,80 ±1,38

Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyleri ile yaş, lomber ve femur boynu KMY değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p >0,05). Hasta grubunda D vitamini düzeyleri ile parathormon (r = -0,188 , p= 0.001), osteokalsin (r = -0,160 , p=0.007) ve deoksipiridinolin düzeyleri (r = -0,350 , p= 0.001) arasında negatif korelasyon saptandı. Kontrol grubunda ise D vitamini düzeyleri ile parathormon (r = -0,369 , p= 0.001) ve deoksipiridinolin düzeyleri (r = -0,315 , p= 0.008) arasında negatif korelasyon saptandı. (Tablo 4).

Tablo-4. Hasta ve kontrol grubunda serum D vitamini düzeyleri ile lomber ve femur boynu KMY, parathormon, osteokalsin ve deoksipiridinolin düzeyleri arasındaki ilişki.

	Hasta grubu D Vitamini	Kontrol grubu D Vitamini
Parathormon	r = - 0,188 , p= 0.001	r = -0,369 , p= 0.001
Osteokalsin	r = - 0,160 , p=0.007	r = -0,072 , p > 0.05
Deoksipiridinolin	r = - 0,350 , p= 0.001	r = -0,315 , p= 0.008
Lomber KMY	r = 0,037 , p > 0.05	r = 0,020 , p > 0.05
Femur KMY	r = 0,077 , p > 0.05	r = 0,003 , p > 0.05
Yaş	r = 0,015 , p > 0.05	r = 0,069 , p > 0.05

TARTIŞMA

D vitamini, yaşam boyu sağlıklı bir iskelet için gerekli bir vitamindir. Vücuttaki D vitamini durumu, genellikle 25(OH)D (kalsidiol) seviyesi ölçülerek değerlendirilir. Bu dolaşımdaki major D vitamini metabolitidir. Serum kalsidiol, D vitamininin kolay ölçülebilir bir metabolitidir ve düzeyi vücut D vitamini deposunu en iyi yansıtan indekstir (1). Ancak serum kalsidiolün optimal düzeyi net olarak belirlenememiştir. Normal kalsidiol düzeyi, sekonder hiperparatiroidizm oluşturma kapasitesi temel alınarak belirlenmektedir. Buna göre serum PTH düzeyinin yükselmesini engelleyen D vitamini düzeyi olarak tanımlanmaktadır (1). Bazı yazarlar 25 nmol/L'yi normal limit kabul ederken (4), diğerleri 50 nmol/L (5) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda normal D vitamini düzeyinin alt sınırı olarak 20µ/L alt sınır olarak laboratuvar tarafından belirlenmiştir.

Düşük serum 25 (OH) D düzeyleri ile belirlenen D hipovitaminozunun, birçok fizyolojik, patolojik ve klinik sonuçları vardır. Bunlar PTH sekresyonunda artış, kemik dönüşüm hızında artış, osteoporoz, osteomalazi, kalça kırığı riski ve diğer kırık risklerinde artış şeklindedir. D vitamini takviyesinin, kemik mineral yoğunluğu ve serum PTH düzeylerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (6,7,8).

D vitamini düzeyini etkileyen faktörler mevsim (güneş ışığına maruz kalma), yaş, ırk ve diyetir. Bhattoa ve ark.nın 319 postmenopozal kadında yaptığı bir çalışmada %56,7 oranında D vitamini eksikliği bulunmuştur (9). Rucker ve ark., toplam 188 hasta ile yaptıkları çalışmada D vitamini yetersizliğini %34 oranında saptamışlardır (10). Çalışmamızda da bu oran %47,4'dür. Mishall A. ve ark.nın çalışmasında, D hipovitaminozu oranı yazın %50 iken, kışın %72.5 bulunmuştur (11).

Fransa'da yapılan bir çalışmada, erkek adolesanlarda kışın görülen D vitamini eksikliği üzerinde çalışılmıştır. D vitamini düzeyi eylül (yaz sonu) ve mart ayında (kış sonu) olmak üzere yılda iki kez çalışılmıştır. D vitamini düzeyleri yaz sonunda artarken, kış sonunda azalmıştır (12). Guillemant ve ark.nın yaptığı bir çalışmada yaz sonunda D vitamini düzeyleri yüksek, kış sonunda ise değerler düşük bulunmuştur (13). Sigurdsson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada kalsiyum alımı fazla olan İzlanda'da yetmişli yaş kadınlarında D vitamini düzeylerinde kış aylarında düşme tespit edilmiştir. (14). Melin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada da yine D vitamininin kış aylarında düşük sey-

rettiği saptanmıştır (15). Carnevale V. ve ark.nın Güney İtalya'da yaptıkları bir çalışmada genç popülasyonda da D vitamini düzeylerini düşük bulmuştur (16). Vieth R. ve ark.nın 435 genç Kanadalı kadında yaptıkları çalışmalarında kış aylarında D vitamini düzeylerini düşük bulmuşlardır (17). Rapuri PM ve ark., 122 kadında D vitamini mevsimsel değişkenliğini incelemişler, Aralık ve Mart ayları arasında düşük bulmuşlardır. En düşük değerleri Şubat ayında saptamışlardır (18). Yine başka bir çalışmada ortalama yaşları 47,2 olan 70 kadında kış aylarında D vitamini düzeyini düşük saptanmıştır (19).

Bu çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda da; D vitamini düzeyleri eylül ayında başvuran hastalarda en yüksek iken ($31.33 \pm 18.28 \mu\text{g/L}$), mart ayında başvuranlarda en düşük ($12.41 \pm 5.42 \mu\text{g/L}$) bulunmuştur. Bu durum D vitamini depolanmasının yaz aylarında gerçekleştiğini, kış ayları süresince deponun boşaldığını ortaya koymaktadır. Özellikle kış aylarında D vitamini sentezi iyice azalmaktadır. Kış aylarında D hipovitaminozunun sebebi diyetle D vitamini yetersiz alınmasından çok, güneş ışınlarından yoksun kalınmasıdır (19).

Bhattoa ve ark. D vitamini düzeyleri ile yaş, PTH ve femur boynu KMY arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (9). Rucker ve ark.nın çalışmasında, yaş ile D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu çalışmada D vitamini ve PTH düzeyleri arasında beklenen ters ilişki saptanmamıştır. Yazarlar bu durumu, daha önceden yağ dokusunda depolanmış olan D vitamini, PTH düzeyinde düşmeyi engellediği şeklinde açıklamışlardır (10).

Sigurdsson ve ark.nın yaptığı çalışmada D vitamini ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır (14). Thomas ve ark.nın yaptığı bir çalışmada kalsidiol ile PTH arasında negatif ilişki bulunmuştur (20).

Melin ve ark.nın çalışmasında D vitamini düzeyi ile serum PTH, KMY ve güneşe maruziyet arasındaki ilişkiye bakılmıştır. D vitamini ile PTH arasında negatif korelasyon; kalsiyum alımı, femur KMY ve güneşe maruziyet arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (15). Carnevale V. ve ark.nın çalışmasında D vitamini düzeyi ile PTH arasında negatif korelasyon, D vitamini ile kalsiyum arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (16). Nakamura K. ve ark. D vitamini ve kalsiyum alımı, yaş ve yaşam tarzı arasında korelasyon saptamamışlardır (21).

Bizim çalışmamızda osteoporozlu hastalarda D vitamini ile yaş

arasında korelasyon saptanmamıştır. D vitamini ile serum PTH, osteokalsin ve deokspiridinolin düzeyleri arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.

Derinin D vitamini sentezleme kapasitesi yaşla beraber azalır; bu durum erişkinlerdeki D vitamini düzeyinin genç bireylere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır. Yaşla beraber güneş ışınlarına maruziyetin azalması, derinin D vitamini sentez yeteneğinin azalması, östrojen ve IGF-1 gibi hormonal bazı faktörlerin azalması D vitamini ileri yaşlarda neden azaldığını açıklar. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri ile yaş arasında pozitif bir korelasyon saptanamamasının sebebi toplumumuzun sosyal yapısı ve giyinme alışkanlıklarına bağlı olarak daha az güneşe maruz kalma ile açıklanabilir. D vitamini esas kaynağı endojen üretim yani güneş ışınlarından derinin sentezi ile sağlanır. Ülkemizde genç bireyler de kapalı giyimden dolayı güneş ışınlarından yeterince yararlanamıyor olabilirler.

Giyim şekli ve dolayısıyla güneş ışığına maruziyet açısından Ürdün'de yapılan bir çalışmada, kapalı giyinen sağlıklı genç kadınlar, Batılı tarzda giyinen sağlıklı genç kadınlar ve sağlıklı genç erkekler araştırılmıştır. Kapalı giyinen kadınlarda D vitamini düzeyleri, hem Batılı tarz giyinen kadınlara ve hem de erkeklere göre düşük bulunmuştur. Kapalı giyim tarzının D vitamini düşüklüğüne ve uzun vadede sekonder hiperparatiroidizme yol açtığı bildirilmiştir (11).

D vitamini düzeyi ile kalsiyum alımı arasında korelasyon olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup; D vitamini eksikliğini gidermekte güneş ışığına maruziyet şarttır (11,21).

Çalışmamızda D vitamini en yüksek saptandığı Eylül ayında bile $31.33 \pm 8.28 \mu\text{g/L}$ olup, diğer ülkelerde yapılan çalışmaların değerleri ile karşılaştırıldığında yine düşük kalmaktadır. Ayrıca D vitamini düzeyleri ile kemik dönüşüm hızı belirleyicileri arasında negatif ilişki saptanmıştır. Bu sonuç, D vitamini replasmanı ile kemikteki döngünün azaltılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, Türk kadınlarının kalsiyum ve D vitamini takviyesine ihtiyaç duydukları ve bu ihtiyacın kış aylarında daha da arttığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Aguado P, Campo M.T., Garces M.V et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporosis Int* 2000;11(9): 739-44.

2. Villarel DT, Civitelli R, Chines A, et al. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72 (3): 628-34.
3. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, et al. Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1123-7.
4. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982; 36 (5 Suppl): 1014-31.
5. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin Dinsufficiency. *Lancet*. 1998 14; 351 (9105): 805-6.
6. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med*. 1998 19; 338 (12): 828-9.
7. Dawson HB, Dallal GE, Krall EA, et al. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991 1; 115 (7): 505-12.
8. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1989 28; 321 (26): 1777-83.
9. Bhattoa HP, Bettembuk P, Ganacharya S, Balogh A. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and relationship to bone metabolism in community dwelling postmenopausal Hungarian women. *Osteoporos Int*. 2004; 15 (6): 447-51.
10. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002; 166 (12): 1517-24.
11. Mishal A.A. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int*. 2001; 12 (11): 931-5.
12. Guillemant J, Le HT, Maria A, et al. Winter time vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D₃ supplements. *Osteoporos Int*. 2001; 12 (10): 875-9.
13. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, et al. Vitamin D dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995; 17: 513-6.
14. Sigurdsson G, Franzson L, Steingrimsdottir L, et al. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. *Osteoporos Int*. 2000; 11 (12): 1031-5.
15. Melin A, Wilske J, Ringertz H, Saaf M. Seasonal variations in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone but no detectable change in femoral neck bone density in an older population with regular outdoor exposure. *JAGS* 2001; 49 (9): 1190-6.
16. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from Southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001; 12: 1026-30.
17. Vieth R., Cole DE, Hawker GA., Trang HM., Rubin LA. Original communication wintertime vitamin D insufficiency is common in young Canadian women, and their vitamin D intake does not prevent it. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55: 1091-97.
18. Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC, Haynatzka V. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5): 2024-32.
19. Patel R, Collins D, Bullock S, et al. The effect of season and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy women: a double masked crossover study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 319-325.
20. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998 19; 338 (12): 777-83.
21. Nakamura K, Nashimoto M, Yamamoto M. Summer/winter differences in the serum 25-hydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone levels of Japanese women. *Int J Biometeorol* 2000; 44: 186-9.

YAZIŞMA ADRESİ

Burcu Yanık

Fatih Üniversitesi Hastaneleri Hoşdere Şubesi
Hoşdere Cad. No: 145 Yukarı / Ayrancı / Ankara
Tel: (312) 440 06 06 / 2059 Cep: 0 532 583 35 45
E-mail: burcucorek@hotmail.com