

D Vitamini ve Multipl Skleroz İlişkisi

Relationship Between Vitamin D and Multiple Sclerosis

Nazal BARDAK^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Lefke Avrupa Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Lefke

Received: 15.02.2017
Received in revised form: 10.07.2017
Accepted: 29.07.2017
Available online: 09.04.2018

Correspondence:
Nazal BARDAK
Lefke Avrupa Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefke,
KKTC/TRNC
nazalbardak@hotmail.com

ÖZET D vitamini, hormon benzeri fonksiyonlara sahiptir ve kan plazma düzeyi için 25(OH)D düzeyine bakılmaktadır. Beslenme bozukluğu konusunda son yıllarda aydınlanmaya başlayan bir başka nokta ise D vitamini metabolizması ve yetersiz alımı noktasıdır. Bilimde bu bir adım olarak kaydedilmiş ve insan beyninde 1-alfa hidroksilaz varlığının gösterilmesiyle santral sinir sisteminin, D vitamini inaktif formundan aktif formunun sentezlenebileceğini akıllara getirmiştir. Balık, karaciğer ve yumurta sarısı en fazla bulunduğu besinlerdir, ancak deride yapılan ve diyetle alınan D vit. formu biyolojik olarak aktif değildir. Güneş ışınlarının (UV) etkisiyle böbrekte aktif forma dönüşüm gerçekleşmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu multiple skleroz (MS) prevalansının ekvatoran kutuplara doğru arttığı ve bunun D vitamini ile ilişkili olabileceği soru işaretini doğurmuştur. D vitamini bir prohormon olarak düşünülmektedir ve dolaşımda bulunan formunun hücre membranı ve sitoplazmayı geçerek çekirdeğe ulaştığı, genetik düzenlemeye katkıda bulunduğu ve kalsiyum ile fosfor mekanizmasında da düzenleyici etkin rolünün olduğu düşünülmektedir. MS'de olası bir risk faktörü olarak beslenme alışkanlıkları son zamanlarda araştırılmaktadır; ancak çalışmalar bu ilişkiyi henüz tam olarak ortaya koyamamıştır. D vitamini bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli anahtar role sahip olduğunu kanıtlayan ve daha da ileri noktasında MS ile zıt ilişki içerisinde olduğunu gösteren bir çalışma yürütülmüştür.

Anahtar Kelimeler: D vitamini 1-alfa hidroksilaz; diyet tedavisi; multipl skleroz

ABSTRACT Vitamin D possesses hormone-like functions, and its physiological levels are determined by measuring serum 25(OH)D levels. Recent advances in vitamin D research are focused on vitamin D metabolism and deficiency. After the identification of 1- α -hydroxylase in human brain, the ability of central nervous system to convert inactive form of vitamin D to its active form gained a greater importance. The food sources are fish, liver and egg folk but the food sources aren't the the biological active forms. With the help of UV ways, the inactive format of vitamin D turns into active form in the kidneys. Epidemiological studies have indicated that increased MS prevalence observed in the region from Ecuador to the poles may be associated with vitamin D. Vitamin D is thought as a prohormone and having active role in genetics and play an important role in calcium and phosphor mechanism. In recent years it has been thought that one of the probable risks for MS is vitamin D deficiency but the studies can't proof the truth. Vitamin D has important functions in immunity system that has antagonistical relation with MS disease.

Keywords: Vitamin D 1-alpha hydroxylase; diet therapy; multiple sclerosis

Vitamin D başlıca iki formdan meydana gelmektedir. Bunlar; bitkilerde bulunan ergosterolden oluşan ergokalsiferol (vitamin D₂) ve ciltte ultraviyole B ışınlarına maruziyet sonucu 7-dehidrokolesterolden oluşan kolekalsiferol (vitamin D₃). Vitamin D'nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine (transkalsiferin), az bir kısmı da

albumine bağlanmaktadır. Kalsiyum ve fosfor homeostazında sorumlu Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D'dir (kalsitriol).¹

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonlara sahiptir ve serumdaki düzeyi için 25(OH)D seviyesine bakılmaktadır. 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21-29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir.²

Diyetsel kaynakları olarak en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısı kabul edilmektedir, ancak deride yapılan ve diyetle alınan D vitamini formu biyolojik olarak aktif değildir. Güneş ışınlarının etkisi ile böbrekte aktif forma dönüşüm gerçekleşmektedir.² Aktif D vitamini, vitamin D reseptörleri (VDR) üzerine bağımlı ve bağımsız etkileri gösterilmiştir. VDR'ler, antijen sunan hücrelerce yapısal olarak sergilenirken, lenfositlerde aktivasyonu takiben sergilenmektedir. Aktif T lenfositlerin yüksek miktarda VDR içerdiği bilinmektedir.³

Beslenme bozukluğu konusunda son yıllarda aydınlanmaya başlayan bir başka nokta ise D vitamininin metabolizması ve yetersiz alımıdır.⁴ D vitamini her ne kadar keşfedildiği günlerde endokrinologların ilgi alanına giriyor olsa da son 20 yıldır nörobilimi de kapsamaya başlamıştır. Sağlıklı erişkinlerde yapılan serebrospinal sıvı incelemesinde, D vitamini metabolitlerine rastlanması, vitamin ve beyin arasındaki ilişkinin ilk dolaylı kanıtıdır.⁴

Bilimde bu bir adım olarak kaydedilmiş ve insan beyninde 1-hidroksilaz varlığının gösterilmesiyle santral sinir sisteminin, D vitamininin inaktif formundan aktif formunun sentezlenebileceğini akıllara getirmiştir. Bu sebepten dolayı serum D vitamini seviyesinin, santral sinir sisteminde aktif D vitamini sentezini etkileyebileceği düşünülmektedir.⁴ Ayrıca, doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklıktaki D vitamini ilişkisine bakıldığı zaman genel olarak kalsitriolün gen düzeyinde aktiflik artışına neden olduğu görülmüştür. Aynı zamanda D vitamini eksikliği ile multipl skle-

roz (MS), ateroskleroz ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Wergeland ve ark., MS modeli oluşturulmuş fareler ile çalışarak diyetle alınan D vitamini miktarlarının oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon etkilerini araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada D vitamininin santral sinir istemi lökosit infiltrasyonundan bağımsız olarak demiyelinizasyon modelinde demiyelinizasyonu ve mikroglia aktivasyonu/makrofaj infiltrasyonunu hafiflettiği gösterilmiştir. Chabas ve ark. ise ratları kullandıkları çalışmalarında; kolekalsiferol ergokalsiferole göre, fonksiyonel iyileşmeyi artırmada daha etkili olarak bulunmuş ve akzogeneze ve miyelinizasyonda rolü olan kalsitriol ile düzenlenen genleri ortaya koyulmuştur.⁵

Bu vitaminin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir, ancak son yıllarda birçok çalışmada D vitamini eksikliğinde Tip 1 diyabet, MS, Crohn hastalığı gibi birçok otoimmün hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiştir.² Bu yaygın hastalıkların spektrumu özellikle endişe vericidir. Gözlemsel çalışmalarda, sanayileşmiş ülkeleri içeren dünyanın kuzey bölgelerinin birçoğunda, D vitamini eksikliğine çok sık rastlanıldığı gösterilmiştir.⁶

Son yıllarda dünya genelinde D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak görülmektedir. Eksiklik nedenleri olarak yetersiz güneş ışığı, beslenme yetersizliği, ilaçlar, emilimi engelleyen hastalıklar ve karaciğer ile böbrek hastalıkları gösterilmektedir. Ülkemizde D vitamini eksikliği %51,8, yetersizliği ise %20,7 oranındadır.⁷

Dünya genelinde yaklaşık 2,5 milyon kişi MS ile yaşamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar sonucu, MS prevzlansının ekvatoran kutuplara doğru arttığını ve bunun D vitamini ile ilişkili olabileceği soru işaretini doğurmuştur.⁸ Güney Avustralya'da "MS Society (topluluğu)" tarafından 1.230 MS hastası ile yürütülen bir anket çalışmasında, MS hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavilere [complementary and alternative medicine (CAM)], aynı zamanda diyet müdahalelerine bakışları sorgulanmıştır. Hastaların %67,8'inin CAM kullandığı bulunmuş, en çok kullanılan ürünlerin vitaminler

(%81,8), esansiyel yağ asitleri (%80,7) ve mineraler (%62,5); en çok kullanılan bitkisel ürünlerin Ginkgo biloba (%18,2) ve kediotu (%16,4); en popüler diyetlerin düşük yağlı (%39,8), düşük/sıfır şekerli (%23,8) ve glutensiz (%16,4) diyetler olduğu sonucuna varılmıştır.⁹

D vitamini eksikliğinin, MS'nin remisyonu ve ataklarını da belirlemede etkin olduğu düşünülmektedir. Bu vitaminin terapötik kullanımının temelini, D vitamininin aktif formunun hayvan çalışmalarında deneysel otoimmün ensefalomyelopatiden korumada efektif bulunması oluşturmaktadır.⁸

D VİTAMİNİNİN BEYİN, İMMÜN SİSTEM VE MULTİPL SKLEROZ İLE İLİŞKİSİ

İnsan beyinde D vit. talamus, hipotalamus, bazal ganglionlar, hipokampus, temporal-orbital ve sinulat kortekste bulunduğu dair bilgiler mevcuttur. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, ilk VDR reseptörleri gestasyonun 12. gününden itibaren görülmektedir ve bu süreç aynı zamanda dopamin nöronlarının da görülmeye izlenmeye başlama zamanıdır.⁴

Bu vitaminin; sinir sisteminde hücre proliferasyonu, differansiyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede değişik rolleri ve bunun yanında nörotrofik ve nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur. Son yıllarda D vitamininin beyinde farklı görevleri olduğu düşünülüp nörosteroid olarak sınıflandırılmıştır. Parkinson, Alzheimer ve MS hastalıklarının patogenezi incelendiğinde, D vitamini ve VDR seviyelerinin çevresel ve genetik olarak etkileyen faktörler olabileceği saptanmıştır.¹⁰

D vitamininin, beyinde uzun süreli strese yanıt olarak salınan steroidlerin yaptığı olumsuz etkilerini antagonize edebileceği, nöronların gördüğü hasar ve yapı bozukluklarının geri dönüşünü sağlayabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan geniş kesitli çalışmalar sonucunda, bu vitaminin takviyesinin bilişsel yetilerde önemli oranda iyileşme sağladığı saptanmıştır.⁴

D vitamininin kemik ve kalsiyum metabolizmasının yanı sıra kas fonksiyonları üzerine de etkin olduğu ve özellikle serebrovasküler olaylar geçiren kişilerde yüksek düşme riski mevcut olduğundan

tedavide bu vitaminin önemli rolü olabileceği düşünülmektedir.¹¹

D vitamini bir prohormon olarak düşünülmektedir ve dolaşımında bulunan formunun hücre membranı ve sitoplazmayı geçerek çekirdeğe ulaştığı, genetik düzenlemeye katkıda bulunduğu ve kalsiyum ile fosfor mekanizmasında da düzenleyici etkin rolünün olduğu düşünülmektedir. Membrana bağlı VDR aracılığıyla da kas kasılmaları, sinir uyarı iletimleri gibi birçok fizyolojik olayı da yönlendirdiği düşünülmektedir.⁷

D vitamininin birçok fonksiyon ve öneminin yanında klinik pratikte önemli yansımalar bulacağı şüphe götürmeyen immünomodülatör fonksiyonlara sahip olduğu da belirlenmiştir. Eksikliğinde enfeksiyonlara ve otoimmün hastalıklara yatkınlığının yanı sıra malignite insidansında da artış ile ilişkili bulunmuştur.³

Birçok mekanizma aracılığıyla immün sistem uyarımı ve enfeksiyonların baskılanması, osteoid doku oluşumu, hücresel proliferasyonun ve renin üretiminin baskılanması ve kan basıncının düzenlenmesi gibi roller de üstlenmektedir. Serumda artmış leptin ve interlökin-6'nın D vitamini sentezi üzerine inhibe edici etkisi mevcuttur.⁷

Vitamin D reseptörlerinin keşfedilmesi ile birlikte D vitamininin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisine dikkat çekilmeye başlanmıştır. D vitamininin hormon formu, anti-mikrobiyal peptitleri düzenleyerek çeşitli bariyerlerde bulunan bakterileri öldürerek bağışıklık sistemine pozitif anlamda katkıda bulunmaktadır.⁵

Çok uzun yıllardır D vitamini ile hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmaktadır. Hem doğal hem de kazanılmış immünitede önemli rolü bulunmaktadır. Bu ilişki için birçok farklı teori ve düşünce mevcuttur. Mikroorganizmaların invazyonundan korunması, insan monositlerinde hidrojen peroksit sekresyonunun aktive edilmesi ve enfeksiyonla mücadelesini artırması yönünde teoriler bulunmaktadır. D vitamini yetersizliği ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki ilişkinin varlığının en temel örneği; tüberküloz hastalığıdır. D vitamini eksikliği literatürde enfeksiyon ve sepsis için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.⁵

Vitamin D reseptörlerin, antijen sunan hücrelerde yapısal olarak bulunmaktadır ve vitamin D3'ün hedef dokularından biri de antijen sunucu hücre grubudur. D vitamini sentezinde görev alıp D vitamininin kendisi ve parathormon tarafından kontrol edilen 1-alfa hidrokislaaz enzimi böbreklerde immün sistem sinyallerinin regülasyonu altında görev yapmaktadır. T-hücre aktivasyonunda rol oynayan sitokinlerin antijen sunan hücreler tarafından da sekresyonunu 1,25 dihidroksikolekal-siferol regüle etmektedir.³

D vitamini eksikliği ve tüberküloz gelişimi arasında direkt bir ilişki olduğu keşfedilmiştir. Melanin pigmentinin yoğunluğu nedeni ile özellikle Afrika kökenli Amerikalı bireylerde hem tüberküloz enfeksiyonuna yatkınlık artmakta hem de tüberküloz enfeksiyonunun seyri daha da ağır olmaktadır.³

MS, santral sinir sistemini etkileyen kronik ve otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalığın oluşumundan sorumlu tutulan mekanizma; sinir liflerini koruyan miyelinlere karşı, antikor üretimine bağlı oluşan miyelin yıkımı ve akson hasarının görülmesidir. Hastalık hafif, orta ve ağır seyredebilmektedir. Hastalıkta görülebilen semptomları yorgunluk, görme bozukluğu, yürüyüş bozuklukları, kas güçsüzlüğü ve kas spazmları şeklinde sıralamak mümkündür. Yaş, önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve kadınlarda daha sık görülmektedir.⁸ Epidemiyolojik olarak yürütülen çalışmalarda, D vitamini düzeyi ile MS arasında zıt bir ilişki bulunmuştur. Ekvatora yaklaştıkça gün ışığından faydalanma oranı artmaktadır ve D vitamini yüksekliği ile MS insidansında azalma bağlantılı bulunmuştur.⁴ Bir yıl boyunca günlük 40.000 ünite D vitamini tedavisi verilen MS hastalarının yaklaşık %50'sinde fayda sağladığı belirlenmiştir.¹⁰

D vitamininin bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli anahtar role sahip olduğunu kanıtlayan ve daha da ileri noktasında MS ile zıt ilişki içerisinde olduğunu gösteren bir çalışma yürütülmüştür. Bu vitaminin MS'nin oluşumunu engelleyici immünomodülatör etkisinin olduğu saptanmıştır. MS teşhisi almadan önce alınacak D vita-

mini takviyesinin hastalığın aktivitesini de azaltıp, seyrini yavaşlatacağına dair çalışmalar da mevcuttur.¹⁰

Bir çalışmada ise MS hastalarında fiziksel hareketsizlik ve güneş ışığından yararlanamamadan ötürü bu hasta grubunda D vitamini seviyelerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Bu hastaların klinik tedavilerinde D vitamini seviyelerinin seyrinin ve D vitamini takviyesinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.¹²

Otoimmün hastalıklarda deneysel çalışmalar, D vitamininin immün sistem üzerine etkili olabileceği fikrini ortaya koyduğundan beri hız kazanmıştır. İn vitro yapılan bir çalışmada, 1,25-(OH)2 D3'ün otoimmün ensefalomyelit oluşumunu inhibe ettiğine dikkat çekilmiştir. D vitamininin santral sinir sistemi ve T-lenfositler üzerinde bulunan reseptörlerde etkin olduğu düşünülmektedir. Yürütülen bir başka çalışmada ise kalsiyumla birlikte immün yanıt üzerinde düzenleyici rolünün de olduğu saptanmıştır.⁵

SONUÇ

Yürütülen çalışmalar sonucu, D vitamininin sıradan bir vitamin olarak kabul edilemeyeceği ve bilişsel fonksiyon, beyin ve otoimmün sistem üzerine olumlu etkileri olduğu aşikârdır. MS'li hastalar ile ilişkili çalışmaların birçoğunda ağırlıklı olarak doymamış yağ asitleri ve D vitamini üzerinde durulmaktadır. Ancak, tedavideki geçerlilikleri henüz kanıtlanmamış olup; bu konuda semptom azaltması, hastalığın seyrini yavaşlatması ve engelleyici rolleri üzerinde durulmuştur. Daha ileriki yıllarda doz çalışmaları ve disiplinlerarası bilgi alışverişinin yapılması, D vitamininin önemini daha da vurgulayacak ve dikkatleri üzerine çekecektir.

MS'de olası bir risk faktörü olarak beslenme alışkanlıkları son zamanlarda araştırılmaktadır; ancak çalışmalar bu ilişkiyi henüz tam olarak ortaya koyamamıştır. MS hastalarının büyük çoğunluğunda ağırlık kaybı, kaşeksi ve obeziteyi de içeren farklı malnütrisyon tipleri görülmekte olup, olası tedavisi için pek çok nütrisyonel bileşik, en çok çoklu doymamış yağ asitleri ve D vitamini araş-

tırılmıştır. Ancak, tedavideki rolleri henüz doğru-
lanmamıştır.

Bu bilgi ve eksiklikler ışığında şu önerilerin
yapılması faydalı olacaktır;

-Beslenme ve diyet uzmanının, sağlıklı bes-
lenme konusunda hastalara etkin ve sürekli eğitim
ile sağlanması,

- Özellikle MS hastalarına özgü öneri ve ikaz-
ların yer aldığı sağlıklı beslenme rehberinin hazır-
lanması,

- MS hastalarının beslenme şekillerini değer-
lendiren araştırmaların daha geniş gruplar ile ya-
pılması,

-Biyokimyasal bulgularda serum D vitamini-
nin takibinin de rutine eklenmesidir.

Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru-
dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet,
gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-
hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,
çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi
ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarın ve/veya aile bireylerinin
çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite
üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, her-
hangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer du-
rumları yoktur.*

Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar
katkısı alınmamıştır.*

KAYNAKLAR

1. Tellioğlu A, Başaran S. [Vitamin D in the light of current knowledge]. Archives Medical Review Journal 2013;22(2):259-71.
2. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. [D biochemical and laboratory evaluation of vitamin D]. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008;6(1):23-31.
3. Ardeniz O. [Vitamin D and the immune system: medical education]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(2):198-205.
4. Yüksel N, Gürbüz M. [Vitamin D and schizophrenia]. Turk J Osteoporos 2013;19:20-4.
5. Genç A, Sevim DG, Özen AT, Yılmaz G. D Vitamininin Çeşitli Hastalıklardaki Nadir Kullanım Alanları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2015;68(2).
6. Fidan F, Alkan BM, Tosun A. [Pandemic era: vitamin D deficiency and insufficiency]. Turk J Osteoporos 2014;20:71-4.
7. Çimen MBY, Çimen ÖB. [Obesity and vitamin D]. Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2016;9(2): 102-12.
8. Demir A, Yıldız E. [Multiple sclerosis and nutrition]. Ortadoğu Medical Journal 2015;7(3): 144-8.
9. Leong EM, Semple SJ, Angley M, Siebert W, Petkov J, McKinnon RA. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: what is being used in South Australia and why? Complement Ther Med 2009;17(4):216-23.
10. Yılmaz M, Yılmaz N. [D the role of vitamin D in the brain and related neurological diseases]. J Clin Exp Invest 2013;4(3):411-5. Erişim Tarihi: 08.11.2016. www.jceionline.org.
11. Özdemir O, Samut G, Kutsal YG. [Are vitamin D levels of the patients with stroke always associated with their functional status?]. Turk J Osteoporos 2011;17:54-8.
12. van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. J Neurol 2007;254(5):581-90.