



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Postmenapozal kadınlarda kas iskelet sistemi ağrılarının D vitamini eksikliği ile ilişkisi

Relationship between vitamin D deficiency and musculoskeletal pain in postmenopausal women

Eda Çelik Güzel

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tekirdağ, Turkey

Cukurova Medical Journal 2017;42(3):470-476

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D deficiency on the appearance of musculoskeletal pain seen in postmenopausal women.

Material and Methods: The study consisted of 130 patients in the postmenopausal period and 50 healthy volunteers. Patients and control group were assessed with demographic information and visual analogue scale (VAS) and pain scores. Serum 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D), estradiol (E2) calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP) and parathormone (PTH) levels were evaluated.

Results: The mean age of the subjects participating in the study was 51.03 ± 4.22 and the control group was 48.27 ± 5.47 years. Serum 25 (OH) D level was significantly lower in the patient group than in the control group. There was no difference between the two groups in calcium, phosphorus, ALP and PTH levels. The VAS pain score used to assess pain status was significantly higher in the patient group than in the control group ($p < 0.001$). VAS pain scores in Postmenopausal patients were significantly higher in patients with vitamin D deficiency and inadequate than those with adequate vitamin D levels. In patients group serum 25(OH) D were negatively correlated with age, body mass index and VAS score and positively correlated with exercise and E2.

Conclusion: The increase in pain intensity in postmenopausal patients is associated with a decrease in serum 25 (OH) D levels. Moreover, we believe that 25 (OH) D levels are more common in patients with lower levels of the lower extremities and that serum 25 (OH) D may play a role in determining the severity of musculoskeletal pain.

Key words: Postmenopausal period, vitamin D, musculoskeletal system pain.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen kas iskelet sistemi ağrılarının ortaya çıkmasında D vitamini eksikliğinin etkisini araştırmaktır

Gereç ve Yöntem: Çalışma postmenapozal dönemde olan 130 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubunda hastaların demografik bilgileri ve visual analog skala (VAS) ile ağrı skorları belirlendi. Serum 25 hidroksi D vitamini (25(OH)D), Östrodiol (E2), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 51.03 ± 4.22 ve kontrol grubunun ise 48.37 ± 5.47 yılı. Serum 25 (OH) D düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri arasında her iki grup arasında farklılık görülmedi. Ağrı durumunu değerlendirmek için kullanılan VAS ağrı skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Postmenapozal hastalarda VAS ağrı skorları D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruplarda, D vitamini düzeyleri yeterli olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda uygulanan korelasyon analizinde 25 (OH) D düzeyleri ile yaş, vücut kütle indeksi ve VAS skoru arasında negatif korelasyon ve egzersiz ve E2 arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç: Postmenapozal hastalarda ağrı şiddetindeki artışın serum 25 (OH) D düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. Üstelik 25(OH)D düzeyleri düşük hastalarda alt ekstremitte ağrılarının daha fazla görüldüğü veserum 25 (OH) D'nin kas iskelet sistemi ağrılarının şiddetini belirlemede rol oynayabileceği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Postmenapozal dönem, D vitamini, kas iskelet sistem ağrısı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Eda Çelik Güzel, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tekirdağ, Turkey. E-mail: celikguzel@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 01.12.2016 Kabul tarihi/Accepted: 10.01.2017

GİRİŞ

Kas iskelet sistemi ağrıları (KİSA) milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Fiziksel engelliğin en yaygın nedenidir. Uzun süreli ağrı, sıkıntı ve büyük sağlık maliyetlerine yol açmaktadır^{1,2}. KİSA'na katkıda bulunabilecek hastalıkların ve durumların oldukça fazla olması göz önüne alındığında ayırıcı tanısı zordur. Bu nedenle, araştırmacıların etkili müdahale stratejileri geliştirmeleri için, altta yatan ağrı mekanizmalarının iyi analiz etmeleri gerekmektedir.

Kadınlarda postmenopozal dönemdeki fizyolojik değişikliklerin kas iskelet sistemi üzerine olan etkisi dikkat çekicidir. Bu dönemdeki kadınlarda gonadal hormonlardan özellikle östrojendeki değişiklikler kas iskelet sistemi üzerinde ciddi modifikasyonlara neden olur^{3,4,5}. Östrojenin kaslar, tendonlar, ligamentler ve kemikler üzerinde önemli rolleri vardır⁵. Postmenopozal evrede KİSA'yı da içeren birçok şikayetin bu dönemde olduğu bilinmektedir⁶. Bu nedenle östrojen düşüklüğü, KİSA ile ilişkili anahtar faktör olabilir.

D vitamini eksikliği yaşlı erişkinlerde kırık riski⁷, alt ekstremite fonksiyonlarında bozukluk⁸, osteomalazi ve ağrı^{9,10,11,12} gibi durumlarla ilişkili bulunmuştur. D vitamininin kalsiyum homeostazındaki rolü kemik ve kas sağlığı açısından kritik öneme sahiptir¹³. Ancak ağrı sendromlarının gelişiminde D vitamininin rolü çok az bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda D vitamini yetersizliği ve eksikliği birçok ülkede yüksek sıklıkta tespit edilmiştir¹⁴. Düşük serum 25-hidroksi-D vitamini (25(OH)D) konsantrasyonları kalsiyum emilimini azaltarak kemik kütlelerinde azalmaya ve kemik ağrısının başlamasına yol açar¹⁵. Üstelik D vitamini eksikliği postural kas gücünün azalmasını ve sarkopeninin bilinen en önemli nedenidir^{13,16}.

Bu çalışmada amacımız postmenopozal evredeki kadınlarda D vitamini düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve 25(OH)D düzeyleri ile KİSA arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2014-Mayıs 2016 tarihleri arasında Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Uygulama Merkezi Aile Hekimliği Polikliniğine başvuran 180 gönüllü hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu'nun 12.05.2016 tarih ve 2016/81/05/14 sayılı onayı alınarak başlandı. 40 yaşından sonra son 1 yıldır adet görmeyen ve hormon replasman tedavisi kullanmayan doğal menopozdaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Folikül stimulan hormon (FSH) değerleri sırasıyla 30 IU/ml üzerinde olan ve östradiol (E2) değerleri 20 pg/ml'nin altında olan hastalara menopoz tanısı kondu. Hastaların ilk poliklinik başvuruları esnasında edinilmiş olan demografik bilgileri, ağrı şikayetleri, Vizüel Analog Skala (VAS) ölçümleri ve serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve 25(OH)D düzeyleri kaydedildi. D vitamini düzeylerinin ≤ 20 ng/ml olması "D vitamini düşük", 21-29 ng/ml arasındaki değerler "D vitamini yetersiz", ≥ 30 ng/ml olması "D vitamini yeterli" olarak tanımlandı¹⁷. Hastalar D vitamini düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. D vitamini düzeyleri yeterli bulunanlar Grup I'de, yetersizliği bulunanlar Grup II'de, düşük bulunan hastalar Grup III'te yer aldı.

Laboratuvar testleri

25(OH)D düzeyi, serum örneklerinde HPLC yöntemi ile ölçüldü. PTH, E₂ ve FSH düzeyleri Elektrokemilüminesans Immünassay yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü. Serum kalsiyum, fosfor, ALP, glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol biyokimya otoanalizöründe standart metodlarla çalışıldı.

Ağrının değerlendirilmesi

Olguların ağrı değerlendirilmesi Vizüel Analog Skala (VAS) ile yapıldı. Bunun için 10cm'lik cetvel kullanıldı. Hastalara 10cm'lik bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen rakamların ne anlama geldiği anlatıldı. Hiç ağrı olmamasının 0, karşılaşılan en şiddetli ağrının 10 ve orta derecedeki ağrının da 5'e uyduğu anlatılarak hastaların buna göre ağrı şiddetlerini tanımlamaları istendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for The Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) 18.0 kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin kıyaslanmasında veriler normal dağılım göstermişse Student's t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Korelasyon analiz için Pearson testi kullanıldı. P değeri 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma; 130 postmenapozal hasta ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 180 gönüllüden oluşturuldu. Hastaların yaş ortalaması 51.03 ± 4.22 yıl ve kontrol grubunun ise 48.37 ± 5.47 'di. Postmenapozal hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun laboratuvar parametreleri Tablo 1'de

gösterilmiştir. Serum 25(OH)D düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($16.98 \pm 11.86 - 31.47 \pm 12.55$; $p < 0.01$).

Postmenapozal grupta serum FSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.01$), E2 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri arasında her iki grup arasında farklılık görülmedi. Ağrı durumunu değerlendirmek için kullanılan VAS ağrı skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1: Postmenapozal hastalar ve kontrol grubunda demografik verileri

Parametre	Kontrol Grubu (n=50)	Postmenapozal hastalar (n=130)
Yaş (yıl)	48.37 ± 5.47	51.03 ± 4.22
D vitamini (ng/ml)	31.47 ± 12.55	16.98 ± 11.86
Glukoz (mg/dL)	104.22 ± 16.43	111.22 ± 21.43
Total Kolesterol (mg/dL)	$216,27 \pm 41.17$	$225,27 \pm 39.17$
Trigliserid (mg/dL)	113.95 ± 76.1	136.14 ± 62.49
HDL Kolesterol (mg/dL)	55.49 ± 15.75	51.72 ± 18.3
LDL Kolesterol (mg/dL)	140.55 ± 31.07	155.86 ± 42.64
Kalsiyum (mg/dL)	9.2 ± 1.32	9.4 ± 0.82
Fosfor (mg/dL)	4.13 ± 1.04	3.65 ± 1.45
Alkalen Fosfataz (U/L)	75.83 ± 17.48	81.97 ± 25.48
PTH (pg/ml)	53.01 ± 28.47	53.98 ± 28.66
FSH (mIU/ml)	2.22 ± 1.91	54.94 ± 33.98
Östrodiol(E2) (pg/ml)	$37.23 \pm$	0.115 ± 0.411
VAS Skoru	$1.8 (0-8)$	$5.22 (2-9)$ ***

** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ VAS: Vizuel Analog Skala, PTH:parathormon, FSH:Folikül Stimulan Hormon, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

Hasta grubu VAS ağrı skoruna göre; ağrısı olmayan grup (n=54), hafif ağrısı olan grup (n=35), ılımlı ağrısı olan grup (n=27) ve şiddetli ağrısı olan grup (n=14) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Serum 25(OH)D düzeyleri ağır, ılımlı ve şiddetli ağrısı olan

gruplarda ağrısı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$). Aynı zamanda şiddetli ağrısı olan grupta serum 25(OH)D düzeyleri hafif ağrısı olan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta grubunda VAS'a göre ağrı şiddetinin değişimine göre D vitamini düzeylerinin değişimi

	Ağrı yok	Hafif Ağrı	Orta Ağrı	Şiddetli Ağrı
25 OH D3	38.45 ± 10.16	22.96 ± 13.92 a*	19.48 ± 12.48 b*	15.75 ± 7.96 c**,d*

a: Ağrı olmayan grup ile Hafif ağrısı olan grup arasında, b: Ağrı olmayan grup ile Orta ağrısı olan grup arasında, c: Ağrı olmayan grup ile Şiddetli ağrısı olan grup arasında, d: Hafif ağrısı olan grup ile Şiddetli ağrısı olan grup arasında. 25(OH)D:25-hidroksi-D vitamini
** $p < 0.05$, * $p < 0.001$

Tablo 3. Hasta grubunda D vitamini düzeylerinin değişimine göre VAS ağrı skorlarının değerlendirilmesi

	D vitamini Normal olan grup (n=34)	D Vitamini Yetersizliği olan grup (21-29) (n=46)	D Vitamini Eksikliği olan grup (<21) (n=50)
VAS	$1.16 (0-6)$	$4.0 (0-9)$ a*	$4.71 (2-9)$ b**

a: D vitamini Normal olan grup ile Yetersizliği olan grup arasında, b: D vitamini Normal olan grup ile Eksikliği olan grup arasında
VAS: Vizuel Analog Skala; * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$

Hastaların %39'unda D vitamini eksikliği, %35'inde ise D vitamini yetersizliği olup, sadece %26'sında D

vitamini düzeyleri yeterli idi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan postmenapozal hastalarda VAS ağrı

skorları D vitamini düzeyleri yeterli olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$, $p<0.01$) (Tablo 3). Hastalar tarif edilen ağrı bölgesine göre; ağrısı olmayanlar, alt ekstremitte ağrısı olanlar ve üst ekstremitte ağrısı olanlar olarak üç gruba ayrıldı. Serum 25(OH)D düzeyleri alt ve üst ekstremitte

ağrısı olan grupta ağrısı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (her ikisinde $p<0.01$). Alt ekstremitte ağrısı olan grupta ise serum 25(OH)D düzeyleri üst ekstremitte ağrısı olan gruba göre anlamlı olarak düşük ($p<0.05$) ve VAS ağrı skoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta grubunda tarif edilen ağrı bölgesine göre D vitamini düzeyleri ve VAS skorlarının değişimi

	Ağrısı Olmayan Grup (n=54)	Alt Ekstremitte Ağrısı (n=34)	Üst Ekstremitte Ağrısı (n=42)
25 OH D3	38.45 ± 10,17	16.91 ± 14.27a**	21.99 ± 10.54 b**,c*
VAS	-	5.34 ± 2.42	4.03 ± 2.64 c*

a: Ağrı olmayan grup ile Alt ekstremitte ağrısı olan grup arasında, b: Ağrı olmayan grup ile Üst ekstremitte ağrısı olan grup arasında, c: Alt ekstremitte ağrısı ile Üst ekstremitte ağrısı olan grup arasında VAS: Vizuel Analog Skala, 25(OH)D:25-hidroksi-D vitamini

** $p<0.05$, ** $p<0.001$

Hasta grubunda uygulanan korelasyon analizinde 25(OH)D düzeyleri ile yaş, VKİ ve VAS skoru arasında negatif bir korelasyon ve 25(OH)D düzeyleri ile egzersiz ve E2 arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla: $r=-0.429$ $-p=0.008$; $r=-0.408$ $-p=0.012$; $r=-0.243$ $-p=0.044$; $r=0.433$ $-p=0.007$; $r=0.367$ $-p=0.026$).

TARTIŞMA

Kadınlarda yaş ilerledikçe ovarian foliküllerin sayısındaki azalmaya bağlı olarak dolaşımdaki östrojen miktarı azalmakta ve menapozal semptomların açığa çıkmasına sebep olmaktadır¹⁸. Yaşlanmayla birlikte östrojenin azalmasıyla ilgili olarak kemik kayıpları da görülmektedir¹⁹. Bu semptomlardan en önemlisi osteoporozdur. Östrojen eksikliğine bağlı olarak yaşla birlikte kas, iskelet ve eklem ağrılarında belirgin şekilde artışı bilinmektedir.

Son yıllarda D vitamininin kemik ve mineral metabolizması üzerine olan etkileri ile ağrı mekanizmalarında rol oynayabileceği bildirilmiştir²⁰. Vitamin D'nin kalsiyum hemostazındaki öneminin yanı sıra, kemik ve kas sağlığının sürdürülebilmesi içinde hayati önemi vardır¹³. D vitamini eksikliği kollagen matriksin mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum fosfatın eksikliğine yol açar. Bunun sonucu olarak matriksin periostumun altına doğru genişleyerek diffuz ağrıyı tetiklediği bildirilmiştir¹⁶.

Çalışmamızda hasta grubu oluşturulurken osteoporoz tanısı almayan postmenapoz hastaları seçildi ve ağrı ile ilişkili klinik durumlar dışlandı. Kas iskelet ağrısı bulunan postmenapozal hastalarda serum 25(OH)D düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.01$). Aynı zamanda hastaların ağrı durumunu değerlendirmek

için kullanılan VAS ağrı skoru postmenapozal hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1). Bu sonuçlar da D vitamini düşüklüğü ile ağrı arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Bu bulguyu destekler şekilde VAS ağrı skoruna göre hasta grubu değerlendirildiğinde serum 25(OH)D düzeyleri ağır, ılımlı ve şiddetli ağrısı olan gruplarda ağrısı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$). Aynı zamanda şiddetli ağrısı olan grupta serum 25(OH)D düzeyleri hafif ağrısı olan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2). Ağrı şiddetindeki artışın, 25(OH)D düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak sonuçların aksini iddia eden çalışmalarda vardır. Warner ve arkadaşları²¹ yaptığı çalışmada 25(OH)D vitamin düşüklüğü ile yaygın kas iskelet sistemi ağrısı arasında ilişki bulmamışlardır. Çalışmamızda hastaların %39'unda D vitamini eksikliği, %35'inde ise D vitamini yetersizliği olup, sadece %26'sında D vitamini düzeyleri yeterli idi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan postmenapozal hastalarda VAS ağrı skorları D vitamini düzeyleri yeterli olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$, $p<0.01$) (Tablo 3). Bu sonucumuzu destekler şekilde Didem ve arkadaşları²² D vitamini seviyeleri düşük olan grupta kas iskelet sistemine ait ağrılarının, D vitamini tedavi öncesi ve sonrasına göre kıyaslandığında D vitamin seviyeleri ve VAS arasında ters orantı bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada vitamin D ile ağrı yoğunluğu arasındaki ilişki incelenmiş olup 25(OH)D düzeyleri ile ağrı VAS arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bu bulguların aksini bildiren çalışma sonuçları da bildirilmiştir. Benzer şekilde Mahmut ve arkadaşları²³ yaptığı çalışmada kas iskelet sistem ağrısı ve D vitamini düzeyleri

arasında yaptığı çalışmada; düşük ve normal serum 25(OH)D seviyelerine göre ağrının VAS ile değerlendirmesinde anlamlı fark bulmamıştır. Bu çelişkili sonuçların nedenleri D vitamini ile ağrı arasındaki mekanizmaların kompleks olması ve seçilen hasta gruplarının klinik özelliklerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızda hastalar tarif edilen ağrı bölgesine göre değerlendirildiğinde serum 25(OH)D düzeyleri ekstremitte ağrısı olan grupta, ağrısı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı. Bölgesel olarak kıyaslandığında alt ekstremitte ağrısı olan grupta serum 25(OH)D düzeyleri üst ekstremitte ağrısı olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4). Bulgularımızı destekler şekilde Heidari ve arkadaşları²⁴ 25(OH)D düzeylerini alt ekstremitte ağrısı olan hastalarda, üst ekstremitte ağrısı olan gruba göre düşük bulmuştur (sırasıyla $14,5 \pm 16,3 - 33,9 \pm 32,9$). Bizim sonuçlarımızla birlikte değerlendirildiğinde 25(OH)D düzeylerindeki düşüşün alt ekstremitte ağrıları ile daha ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgularımızın aksine Hicks ve arkadaşları²⁵ D vitamin düzeyi 25 nmol/L 'nin altında olan kadın hastalarda üst ekstremitte ağrıları görülen hastaların alt ekstremitte ağrıları olanlara göre daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (sırasıyla %17,%9). Ancak D vitamin düzeyleri 25 nmol/L üstü olan grupta alt ve üst ekstremitte ağrıların görülme sıklığı arasında fark bulamamıştır. Genellikle 25(OH)D düzeylerinin ağrı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sırt üst ekstremitte ağrısına odaklanmıştır. Yine aynı çalışmada yalnızca 25(OH)D düzeylerinin 25 nmol/L altındaki hastaların yüzdesini içermesi bu konuda net bilgi vermemektedir. Silva ve arkadaşları²⁶ yaptığı çalışmada bölgesel ağrı ile D vitamini düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuş ve D vitamin düşüklüğü bulunan postmenapozal kadınlarda lumbasakral bölgede diğer bölgelere kıyasla daha fazla ağrıya sahip olduklarını göstermişlerdir.

Hasta grubunda 25(OH)D düzeyleri ile ilişkili faktörler arasındaki ilişkiler araştırıldığında 25(OH)D düzeyleri ile VAS ağrı skoru arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 5). Bu sonuçlara benzer şekilde Al-Eisa ve arkadaşları²⁷ sağlıklı yaşlılar üzerine yaptığı çalışmada serum 25(OH)D konsantrasyonu ile VAS skoru arasında negatif korelasyon bulmuştur. İki çalışma birlikte değerlendirildiğinde 25(OH)D düzeyleri ile ağrı arasındaki ilişkiyi net bir şekilde ortaya koymaktadır.

İlginc şekilde 25(OH)D düzeyleri ile VKİ arasında negatif korelasyon varlığı bir çok çalışmada gösterilmiştir^{27,28, 29}. Mattam ve arkadaşları²⁹ bunun sebebini D vitamininin adipöz dokuda depolanmasına bağlamışlar ve sonuç olarak yüksek VKİ'ne sahip olan bireylerde lumbo sakral ağrı insidansını daha yüksek tespit etmişlerdir. Bettencourt ve arkadaşları³⁰ yaptığı çalışmada sağlıklı obez ve nonobez bireyler arasında 25(OH)D'nin VKİ ile kıyaslamasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada Obezite ile vitamin D'nin negatif ilişkisini D vitaminin vücut yağ bölmelerinde tutulumundan dolayı, deri ve beslenme kaynaklı D vitamininin biyoyararlanımının azalmasından dolayı olduğu ifade etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında 25(OH)D düzeylerinin ağrı mekanizmalarındaki rolü VKİ'nin oranıyla ters orantılı olarak değişebileceğini göstermektedir.

Östrojen düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir. E2'nin böbreklerde 1,25-(OH)2D3 sentezini³¹ ve duodenal mukozada³², osteoklastlarda vitamin D reseptörü (VDR) ekspresyonlarını³³ uyardığı gösterilmiştir. Böylece intestinal kalsiyum transportu^{32,34} ve ALP aktivitesini arttırmaktadır³⁵. Çalışmamızda 25(OH)D düzeyleri ile E2 arasında pozitif korelasyon varlığı postmenapozal dönemde E2 ve D vitamini düşüklüğünün, ağrının ortaya çıkmasında birlikte etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak ağrı mekanizmalarının kompleks olması nedeniyle bu ilişkinin rolü daha geniş çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamızda hasta sayısının azlığı, kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Ancak özellikle alt ve üst ekstremitte ağrıların değerlendirilmesinde D vitamini düzeylerini inceleyen az sayıdaki çalışmadan biri olması oldukça önemlidir.

Sonuç olarak; Postmenapozal KİSA önemli yaşam kalitesi sorunudur. Serum 25(OH)D düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Ağrı durumunu değerlendirmek için kullanılan VAS ağrı skoru hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Postmenapozal hastalarda VAS ağrı skorları D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan gruplarda, D vitamini düzeyleri yeterli olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Hasta grubunda 25(OH)D düzeyleri ile VAS skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Postmenapozal hastalarda ağrı şiddetindeki artışın 25(OH)D düzeylerindeki azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. Üstelik 25(OH)D

düzeyleri düşük hastalarda alt ekstremitte ağrılarının daha fazla görüldüğü ve 25(OH)D'nin KİSA şiddetini belirlemede rol oynayabileceği kanısındayız. Bu nedenle hastaneye başvuran her hastanın laboratuvar isteminde yer alan D vitamini değerlerinin bu amaçla incelenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. Özellikle D vitamini düzeyleri düşük hastalarda alt ekstremitte ağrılarının daha fazla görülmesi oldukça önemli bir bulgudur ve KİSA şiddetini belirlemedeki prognostik rolünün hastanın tedavi edilmesinde kullanılabilmesi kanısındayız. Ancak D vitamini düzeyleri ve postmenopozal kadınlarda görülen KİSA arasındaki ilişkiyi desteklemek için daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

1. WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003;919:1-218.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81:646-56.
3. Kadi F, Karlsson C, Larsson B, Eriksson J, Larval M, Billig H et al. The effects of physical activity and estrogen treatment on rat fast and slow skeletal muscles following ovariectomy. J Muscle Res Cell Motil. 2002;23:335-9.
4. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64:1071-81.
5. Nedergaard A, Henriksen K, Karsdal MA, Christiansen C. Menopause, estrogens and frailty. Gynecol Endocrinol. 2013;29:418-23.
6. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Gurthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2000; 96: 351-8.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;293:2257-64.
8. 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 ≥ 60 y. Am J Clin Nutr. 2004;80:752-8.
9. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. Spine. 2003;28:177-9.
10. Gloth FM 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? Arch Intern Med. 1991;151:1662-4.
11. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. Nutr Rev. 2004;62:354-9.
12. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. Mayo Clin Proc. 2003;78:1463-70.
13. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. Osteoporos Int. 2005;16:1425-31.
14. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis. an international epidemiological investigation. J Intern Med. 2006;260:245-54.
15. Heht IKM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. Am J Phys Med Rehabil. 2006;85:916-23.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. Mayo Clin Proc. 2003;78:1457-9.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
18. Kronenberg F. Hot Flashes: Epidemiology and Physiology. Ann N Y Acad Sci. 1990;592:52-86.
19. Beyene Y, Martin MC. Menopausal experiences and bone density of Mayan women in Yucatan, Mexico. Am J Hum Biol. 2001;13:505-11.
20. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. J Am Geriatr Soc. 2008;56:785-91.
21. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. J Clin Rheumatol. 2008;14:12-6.
22. Özcan DS, Öken Ö, Aras M, Köseoğlu BF. Fibromiyalji kadın hastalarda vitamin D düzeyleri ve ağrı, depresyon, uyku ile ilişkisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 2014;60:329-34.
23. Yener M. Kas iskelet sistem ağrısı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007;14:7-11.
24. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. Int J Rheum Dis. 2010;13:340-6.
25. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti study. J Am Geriatr Soc. 2008;56:785-91.

26. e Silva AV, Lacativa PG, Russo LA, de Gregório LH, Pinheiro RA, Marinheiro LP. Association of back pain with hypovitaminosis D in postmenopausal women with low bone mass. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:184.
27. Al-Eisa ES, Alghadir AH, Gabr SA. Correlation between vitamin D levels and muscle fatigue risk factors based on physical activity in healthy older adults. *Clin Interv Aging.* 2016;11:513-22.
28. Lumachi F, Camozzi V, Doretto P, Tozzoli R, Basso SM. Circulating PTH, Vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women. *In Vivo.* 2013;27:415-8.
29. Mattam A, Sunny G. Correlation of vitamin D and body mass index with modic changes in patients with non-specific low back pain in a sub-tropical Asian population. *Asian Spine J.* 2016;10:14-9.
30. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, Oliveira JC, Mendonça D, Costa PP et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;pii:S0960-0760(16)30298-9.
31. Heikkinen A, Parviainen MT, Tuppurainen MT, Niskanen L, Komulainen MH, Saarikoski S. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3 on circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1998;62:26-30.
32. Nordin BEC, Need AG1 Morris HA, Horowitz M. Biochemical variables in pre- and postmenopausal women: reconciling the calcium and estrogen hypotheses. *Osteoporosis Int.* 1999;9:351-7.
33. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1217-21.
34. Criddle RA, Zheng MH, Dick IM, Callus B, Prince RL. Estrogen responsiveness of renal calbindin-D28K gene expression in rat kidney. *J Cell Biochem.* 1997;65:340-8.
35. Schmidt IU, Wakley GK, Turner RT. Effects of estrogen and progesterone on tibia histomorphometry in growing rats. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:47-52.