

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ**

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDEKİ BEBEKLERİN ANNELERİNE**  
**VERİLEN D VİTAMİNİNİN ÇOCUKLARDAKİ**  
**D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİSİ**

**Dr. Fuat Buğrul**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay**

**İSTANBUL 2011**

Bu tez İstanbul Üniversitesi Araştırma fonu tarafından desteklenmiştir ( Proje no: 12640)

“Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi” isimli tez çalışmamı destekleyen **İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu’na** teşekkür ederim (Proje no: 12640)

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Enstitü Müdürümüz *Sayın Prof. Dr. Rüveyde Bundak* ve Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Ömer Devecioğlu* başta olmak üzere *tüm değerli hocalarıma*,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde ilgiyle yol gösteren hocam *Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay'a*,

Çalışma grubundaki bebeklerin doğumundan itibaren tedavi ve izleminde büyük emeği geçen öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tezim için verilerin toplanmasında yardımcı olan Sosyal Pediatri BD çalışanlarına, yardımları için *Uzm. Dr. Esra Devecioğlu, Uzm. Dr. Saygın Abalı ve Uzm. Dr. Demet Tekcan'a*,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan *Sayın Doç. Dr. A.Tülin Özden'e*,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan *Sayın Prof. Dr. Beyhan Ömer* başta olmak üzere tüm Endokrinoloji laboratuvarı çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, zorlu ve bir o kadar da keyifli yıllarımızı geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, bu çalışmada yer alan tüm *çocuklara ve annelerine*,

Beni şekillendiren ve bu günlere getiren başta ailem olmak üzere eğitimimde payı olan tüm kurum ve kişilere,

Uzakta da olsalar sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim *sevgili annem ve kardeşlerime*, yıllar önce aramızdan ayrılan *babama*,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen, her zaman güler yüzüyle ve sevgisiyle destek olan eşim *Dr. Sakine Dirikolu Buğrul'a*

çok teşekkür ederim...

Dr. Fuat Buğrul

Mayıs 2011, İstanbul

**İÇİNDEKİLER**

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>III</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABLolar VE ŞEKİLLER</b> .....	<b>VI</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GİRİŞ</b> .....	<b>4</b>
<b>3. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>6</b>
3.1 D Vitamininin özellikleri.....	6
3.2 D Vitamini kaynağı ve sentezi.....	6
3.3 D Vitamininin etki mekanizması .....	8
3.4 D Vitamini metabolizması .....	9
3.5 D Vitamini gereksinimi .....	12
3.6 D Vitamini düzeyi.....	13
3.7 D Vitamini etkileri .....	15
3.7.1 İskelet sistemine etkileri .....	15
3.7.2 İskelet sistemi dışı etkileri .....	16
3.7.2.1 Bağışıklık sisteminin düzenlenmesine etkileri .....	17
3.7.2.2 Enfeksiyon hastalıkları gelişimi üzerine etkileri .....	20
3.7.2.3 Antineoplastik etkileri .....	21
3.7.2.4 Deriye etkileri .....	21
3.7.2.5 Solunum sistemine etkileri .....	22
3.7.2.6 Kardiyovasküler sisteme etkileri .....	22
3.7.2.7 Kas dokusuna etkileri .....	23
3.7.2.8 Ağrı üzerine etkileri .....	24
3.7.2.9 Obezite gelişmesi üzerine etkileri.....	25
3.7.2.10 Beyin dokusuna etkileri .....	25
3.7.2.11 Üreme sistemine etkileri .....	26

3.8 D Vitamini eksikliği .....	27
3.9 D Vitamini reseptör gen polimorfizmi ve hastalıklar .....	28
3.10 D Vitamini ile ilgili bilinmeyenler .....	29
3.11 Anne sütü ve D vitamini .....	30
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>31</b>
4.1 Çalışma grubunun tanımlanması .....	31
4.2 Laboratuvar yöntemleri 25(OH) D vitamini.....	34
4.3 Araştırmanın yürütülmesi sırasındaki zorluklar .....	36
4.4 İstatistiksel analiz.....	36
4.5 Maddi destek ve onay .....	36
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>37</b>
5.1 Araştırmamıza alınan anneleri genel özellikleri .....	37
5.2 Araştırmamıza alınan bebeklerin genel özellikleri .....	38
5.3 Anne D vitamini düzeyleri.....	39
5.4 Çocukların D vitamini düzeyleri .....	47
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
<b>7. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>63</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>65</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>75</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>76</b>

**TABLolar VE ŞEKİLLER****TABLolar**

Tablo 3.6 Serum 25 (OH) D Vitamin Değerlerinin Yorumu .....	14
Tablo 4.1.1 D vitamini düzeyini etkileyen bazı faktörlerin tanımlanması.....	33
Tablo 4.1.2 Araştırma sırasında çalışmadan çıkarılanların özellikleri ve dağılımı.....	34
Tablo 5.1 Annelerin tanımlayıcı özellikleri .....	37
Tablo 5.2.1 alışma ve kontrol grubundakilerin bazı tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması .....	38
Tablo 5.3.1 Annelerin başlangıç D vitamini düzeyi ortalamalarının çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi.....	40
Tablo 5.3.2 Annelerin başlangıçtaki D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin düzey aralıklarına göre karşılaştırılması .....	41
Tablo 5.3.3 Annelerde başlangıçtaki D vitamini düzeyini etkileyen faktörler (regresyon analizi).....	42
Tablo 5.3.4 alışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması. ....	43
Tablo 5.3.5 Annelerin başlangıç D vitamini düzey aralıklarının çalışma ve kontrol grubuna göre dağılımı. ....	43
Tablo 5.3.6 alışma ve kontrol grubundaki annelerin 6. ay D vitamini düzeyi ortalamaları. .	44
Tablo 5.3.7 alışma ve kontrol grubu annelerinin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımları.....	44
Tablo 5.3.8 Annelerde ilk 6 ayda D vitamini düzeyi değişiminin değerlendirilmesi .....	46
Tablo 5.4.1 ocuklarda D vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırmaları.....	47
Tablo 5.4.2 ocukların D vitamini düzeylerinin karşılaştırmaları.....	47
Tablo 5.4.3 ocukların ortalama D vitamini düzeylerinin çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi.....	48
Tablo 5.4.4 Bazı faktörlerin ocukların D vitamini düzeyine etkisi (regresyon analizi).....	49
Tablo 5.4.5 Annelerin 6.ay D vitamini düzey dağılımlarına göre ocukların D vitamini düzeyi ortalamaları.....	50

## VII

Tablo 5.4.6 Çocukların D vitamini düzeyi dağılımlarının annelerin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 5.4.7 Çocukların 6. ay tartı, boy, baş çevresi ortalamalarının değerlendirilmesi .....	51
Tablo 5.4.8 Çocuklarda ilk 6 aydaki büyüme parametrelerindeki artışın değerlendirilmesi ...	51
Tablo 6.1 Annelerde D vitamini konusunda yapılan çeşitli araştırmaların özellikleri ve sonuçları .....	58

### ŞEKİLLER

Şekil 3.4 D Vitamini Metabolizması.....	11
Şekil 3.9 D Vitamini reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonu	29
Şekil 4.2 25(OH) D <sub>3</sub> pikleri.....	35
Şekil 5.3.1 Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeylerinin dağılımları .....	45
Şekil 5.3.2 Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeylerinin dağılımları .....	45
Şekil 5.3.3 Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay ortalama D vitamini düzeyleri .....	46

**KISALTMALAR**

**(alfabetik sıraya göre)**

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>AÇSAP</b>	: Ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması
<b>AGA</b>	: Gestasyon yaşına göre uygun
<b>ALP</b>	: Alkale Fosfataz
<b>ASH</b>	: Antijen Sunucu Hücre
<b>cAMP</b>	: Siklik adenzin monofosfat
<b>CDC</b>	: ABD Hastalıklar Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CPBA</b>	: D vitamini bağlayıcı proteinini kompetatif bağlama yöntemi
<b>DAE</b>	: Deneysel Allerjik Ensefalit
<b>DBP</b>	: D vitamini bağlayıcı protein
<b>DH</b>	: Dentritik Hücre
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DVR</b>	: D vitamini reseptörü
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetat
<b>ELISA</b>	: Enzyme linked immunosorbent assay
<b>FGF</b>	: Fibroblast growth faktor
<b>HPLC</b>	: High performance liquid chromatography
<b>IFN</b>	: İnterferon



<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IOF</b>	: International Osteoporosis Foundation
<b>KMY</b>	: Kemik mineral yoğunluğu
<b>LC-MS</b>	: Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy
<b>MED</b>	: Minimal erythermal dose
<b>MS</b>	: Multipl skleroz
<b>NGF</b>	: Nerve Growth faktör
<b>NK</b>	: Doğal Katil
<b>PTH</b>	: Paratiroid hormon
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RIA</b>	: Radioimmunassay
<b>Th</b>	: Yardımcı T hücre
<b>TLR</b>	: Toll Like reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>Treg</b>	: T Regülatuvar hücre
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## 1.ÖZET

### SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDEKİ BEBEKLERİN ANNELERİNE VERİLEN D VİTAMİNİNİN ÇOCUKLARDAKİ D VİTAMİNİ DÜZEYİNE ETKİSİ

**AMAÇ:** Anne sütü ile beslenen bebeklerin annelerine doğumdan sonra altı ay boyunca verilen 400 U/gün D vitamini desteğinin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

**YÖNTEM:** İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Sosyal Pediatri Polikliniği'ne Mayıs 2010 ile Ekim 2010 tarihleri arasında ilk kez başvuran sağlıklı term AGA yenidoğanlar ve kronik hastalığı olmayan anneleri araştırmaya alındı. Araştırmaya alınan anne ve çocuklar başvuru sırasına göre çalışma (n:46) ve kontrol grubu (n:44) olmak üzere ayrıldı. Anne ve çocuklar her iki grupta da benzer özelliklere sahipti. Araştırmadaki tüm çocuklara rutin olarak aldıkları 400 U/gün D vitamini desteğine devam edilmesi önerilirken çalışma grubundaki annelere 400 U/gün D vitamini desteği yapıldı, kontrol grubundaki annelerin ise D vitamini almamaları istendi. Başlangıçta annelerin tamamından; 6. ayda hem annelerden hem de çocuklardan D vitamini düzeyi için kan örnekleri alındı. Çalışma Mart 2011 tarihinde sonlandırıldı. D vitamini düzeyleri HPLC yöntemi ile çalışıldı. D vitamini sonuçları ile vakaların genel özelliklerinin istatistiksel analizleri NCSS 2007 paket programı ile yapıldı.

**BULGULAR:** Araştırmanın başlangıcında, annelerin tamamı (n:90) hamilelikte multivitamin desteği aldıklarını belirtmelerine rağmen, annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 13.5 ±8.6 ng/ml bulundu. Annelerin sadece %22.2'sinde D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin üzerinde saptandı. Araştırmaya katılan annelerin D vitamini düzeyine etkili faktörler değerlendirildiğinde annenin başının kapalı olmasının D vitamini eksikliğini istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttırdığı belirlendi (p=0.041). Araştırmanın sonunda D vitamini desteği alan annelerin D vitamini düzeyleri daha yüksek bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer yandan D vitamini düzeyindeki artış destek yapılan grupta belirgin olarak fazlaydı. Altıncı ay sonunda D vitamini desteği yapılan ve yapılmayan annelerin çocuklarının D vitamini düzeyleri ise benzer bulundu. Çalışma grubundaki çocukların D vitamini düzeyi ortalaması 35.6±16.3 ng/ml, kontrol grubundakilerin 34.6±21.4 ng/ml saptandı. Çalışma grubundaki çocukların %13'ünde, kontrol grubunun %20.5'inde D vitamini düzeyi 12 ng/ml altında idi. Her iki gruptaki çocukların D vitamini düzeyleri

arasında fark bulunmadı. Annelere 400 U/gün D vitamini desteği çocukların D vitamini düzeyinde fark yaratmadı.

**YORUM:** Ülkemizde annelerde ve çocuklarında D vitamini eksikliği önemli bir sorundur. Sonuçlarımıza göre doğumdan sonra ilk altı ayda annelere verilen 400 U/gün D vitamini desteği çocukların D vitamini düzeyinde önemli bir değişiklik yaratmamıştır. Bu konuda daha farklı dozlarda geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

**Anahtar sözcükler:** Süt çocukluğu, D vitamini eksikliği, D vitamini desteği, anne sütü, laktasyon.

## 1. SUMMARY

### **EFFECT OF MATERNAL VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON VITAMIN D LEVELS OF BREASTFED INFANT**

**OBJECTIVE:** The purpose of this study was to examine the effect of maternal vitamin D (400 U/day) supplementation to the breastfed infants at 6 months of age.

**METHODS:** The healthy term AGA newborns and their mothers constituted the study population. The parents and newborns were divided into two groups in order of application to the clinic, as study (n=46) and control (n=44). The mothers and the children in both groups had the same properties. All infants were recommended to continue routine vitamin D (400 U/day) supplementation. Mothers in the study group received 400 U vitamin D per day. The mothers in the control group were asked not to take any vitamin D supplementation. At the beginning of the study blood samples were taken from all mothers. All infants were regularly followed-up until 6 months of age. At the end of the study blood samples were drawn from infant and their mothers. All blood samples were used to evaluate the vitamin D levels. Vitamin D levels were measured by HPLC method. NCSS 2007 software package, was used for the statistical analysis.

**RESULTS:** The mean vitamin D level of all mothers was  $13.5 \pm 8.6$  ng/ml at the beginning. Of all mothers 22.2% had vitamin D levels above 20 ng/ml. Mothers who regularly covered their heads had significantly low vitamin D levels. At the end of the study the vitamin D levels of infants whose mothers received vitamin D supplementation were similar to those of the control group. Thirteen percent of children in study group and 20.5% of the control group had vitamin D levels below 12 ng/ml.

**CONCLUSIONS:** According to our findings the maternal vitamin D supplementation (400 U/day) in the first six months after delivery had no influence on the vitamin D levels of infants. Further studies are required on this subject.

**KEY WORDS:** Infant, Vitamin D deficiency, maternal Vitamin D supplementation, breastfeeding

## 2.GİRİŞ

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan  $1,25(OH)_2D_3$ 'ün DVR'e bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin üretimini düzenleyerek gösterir. Günümüzde D vitamini eksikliği kanser, kalp hastalıkları, hipertansiyon, diabet, immün yetersizlik, kronik yorgunluk, obezite ve otoimmün hastalıkların nedenleri arasında gösterilmesinden dolayı güncel bir tartışma konusudur. D vitamini doğal olarak çok az yiyecekte bulunur ve bunların hiçbirisi günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaz (43).

D vitamini eksikliği ve raşitizm gelişmekte olan ülkelerde, ABD ve Avrupa ülkelerinde güncelliğini koruyan bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu nedenle başta D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve D vitamini destek yöntemleri olmak üzere, D vitamini yetersizliğinin nedenleri, annelerdeki D vitamini yetersizliğinin önemi, raşitizm patogenezi ve adolesanlarda D vitamini yetersizliği gibi birçok konu tekrar tekrar gözden geçirilmektedir (47).

Ülkemizde D vitamini eksikliği ve nutrisyonel raşitizmin, bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sağlık sorunu olduğu ve hastalığın sıklığının % 1.67-19 arasında değiştiği rapor edilmektedir (109). Anne sütü ile beslenen bebeklerde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir (48). Çalışmalar anne sütündeki D vitamini düzeyinin annenin D vitamini durumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (63). Annedeki D vitamini düzeyleri ile anne sütünün D vitamini konsantrasyonu arasında yakın ilişki olduğu göz önüne alındığında, erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği açısından en önemli risk faktörünü annedeki D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır. Son yıllarda gebelerde ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda % 80'lere varan oranlarda D vitamini eksikliği bildirilmektedir. Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı ya da yetersiz güneşe maruz kalmaları sonucu ortaya çıkan annelerdeki D vitamini eksikliği, ülkemizde erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği sıklığının artmasına yol açan önemli bir sorundur. (43). Tüm çocuklara D vitamini desteği yapılırsa bile annelerinde D vitamini eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen çocukların D vitamini eksikliği riski taşıdığı belirtilmektedir (47).

D vitamini yetersizliğini önlemenin en fizyolojik yolu anne ve bebeklerin yeterli süre güneş görmesidir. Bu amaçla çocukların ve annelerinin, vücutlarının en az %6'lık bir kısmının günde 15 dakikadan az olmamak üzere saat 10 ile 15 arasında güneş ışığına doğrudan göstermeleri önerilmektedir (47,104). Bununla beraber, son yıllarda güneşli ülkelerde bile D vitamini desteğine rağmen raşitizm vakalarının görölmeye devam etmesi, bu alandaki koruyucu çalışmaların hızlanmasına yol açmıştır. Günümüzde süt çocuklarına önerilen D vitamini desteğinin arttırılması eğilimi ortaya çıkmıştır (106,116).

Bu araştırmada doğumdan sonra altı ay boyunca annelere yapılan D vitamini desteğinin yalnız anne sütü ile beslenen altı aylık bebeklerinin D vitamini düzeylerine etkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu etkiyi araştırırken annelerin ve bebeklerinin D vitamini düzeyini etkileyen faktörler de değerlendirilmeye çalışılmıştır.

### 3. GENEL BİLGİLER

#### 3.1 D VİTAMİNİNİN ÖZELLİKLERİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörünün (DVR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (36). D vitamini reseptörü (DVR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (117).

D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından sentezlenir ve steroidlere benzer yapıdadır (117). Ancak dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid değildir. Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bildirmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (71).

D Vitamini, mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D<sub>2</sub>) ultraviole B (UVB) ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol ( D<sub>2</sub> Vitamini ) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D<sub>3</sub>) UVB ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (D<sub>3</sub> Vitamini ) ortak adıdır. D<sub>2</sub> Vitamini ve D<sub>3</sub> Vitamininin her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup, eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece D<sub>3</sub> vitamini sentezlenir (11,36).

#### 3.2 D VİTAMİNİ KAYNAĞI VE SENTEZİ

D Vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D<sub>2</sub> vitamini) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitamini, ince bağırsakta misellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen D<sub>2</sub> vitamini ve D<sub>3</sub> vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (*D-binding protein* : DBP) ile karaciğere taşınır (69). Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir. Ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (26, 36, 47). Anne sütü yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (26, 50, 116). Çocuklarda günlük D vitamini gereksinimini 400 U olarak belirlenmiştir (26, 101, 99, 116).

Normal koşullarda insan vücutunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir (89, 117).

Karaciğerde kolesterolden sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile kolekalsiferole (D<sub>3</sub> vitamini) dönüştürülür (26, 47, 71). 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (15, 52). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm<sup>2</sup> başına 18-20 mJ ultraviyole B (UVB) ışını gerekmektedir (25). Specker ve arkadaşlarına (105) göre, bebekte 11 ng/ml üzerinde D vitamini düzeyi sağlanması için bebeklerin ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerinin D vitamini düzeyine göre değişmektedir. Düşük serum D vitamini düzeyine sahip (25 (OH) D < 35 ng/ml) annelerin bebeklerinin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 10-30 dakika; baş açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika-2 saat arasında güneş ışığı almaları gerektiği öne sürülmektedir. Annelerin D vitamini düzeyleri normale, bebeklerin bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olabilmektedir (104, 105). Vücudun %6'sı deride hafif kızarıklık bırakan dozda (*minimal erythral dose-MED*) ultraviyole enerjisi ile haftada 2-3 kez beş dakika karşılaştığında yaklaşık 1.000 U D vitamini sentez edilmektedir (25, 47). D vitamini sentezi için en uygun zaman dilimi saat 11 ile 15 arasındadır (25, 60, 116 ). Kistik fibroz ve kısa barsak sendromlu hastalara bir çalışmada 8 hafta boyunca haftada 2 gün 5-10 dakika (ortalama 6 dakika) UVB ışını verilmiş. Araştırma sonunda D vitamini düzeyleri 21±3 ng/ml'den 27±4 ng/ml'ye yükseldiği saptanmıştır (95). Deriden D<sub>3</sub> vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğerisi ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup



özellikle vitamin D<sub>3</sub> sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin, provitamin D<sub>3</sub> 'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu renk derililerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (47, 117). Pencere camından dalga boyları 320 nm'den düşük olan güneş ışınları geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezi açısından yararı yoktur (26, 71, 116).

### 3.3 D VİTAMİNİNİN ETKİ MEKANİZMASI

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini (1,25(OH)<sub>2</sub>D) sayesinde gerçekleşir. Bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya doğrudan olarak (saatler veya günler içinde) gerçekleşen nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (**genomik etki**) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden gerçekleşmektedir (**genomik olmayan etki**). Bu genomik olmayan etki genellikle geçici olan iyonların kalsiyum-klorür transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek gerçekleştirmektedir. D vitamininine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak toplam genomun %0,8-5'ini düzenlediğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücre büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşması, apoptozis, membran transportu, hücre metabolizma, adhezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (55). Ayrıca 1,25 (OH)<sub>2</sub>D'nin iskelet kası, immün sistem ve sinir büyüme faktörü (NGF-*nerve growth factor*) gibi proteinlerin aktifleşmesini ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği (47, 79) ve D vitamini yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (47, 65).

DVR genindeki genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece kalsiyum metabolizması yanında hücre çoğalması ve immün fonksiyonların da etkilendiği önemli sorunlar ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak (non-genomik etki) sureti ile MAP veya cAMP gibi ikincil habercileri aktifleyerek kalsiyum kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, barsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (54, 55).

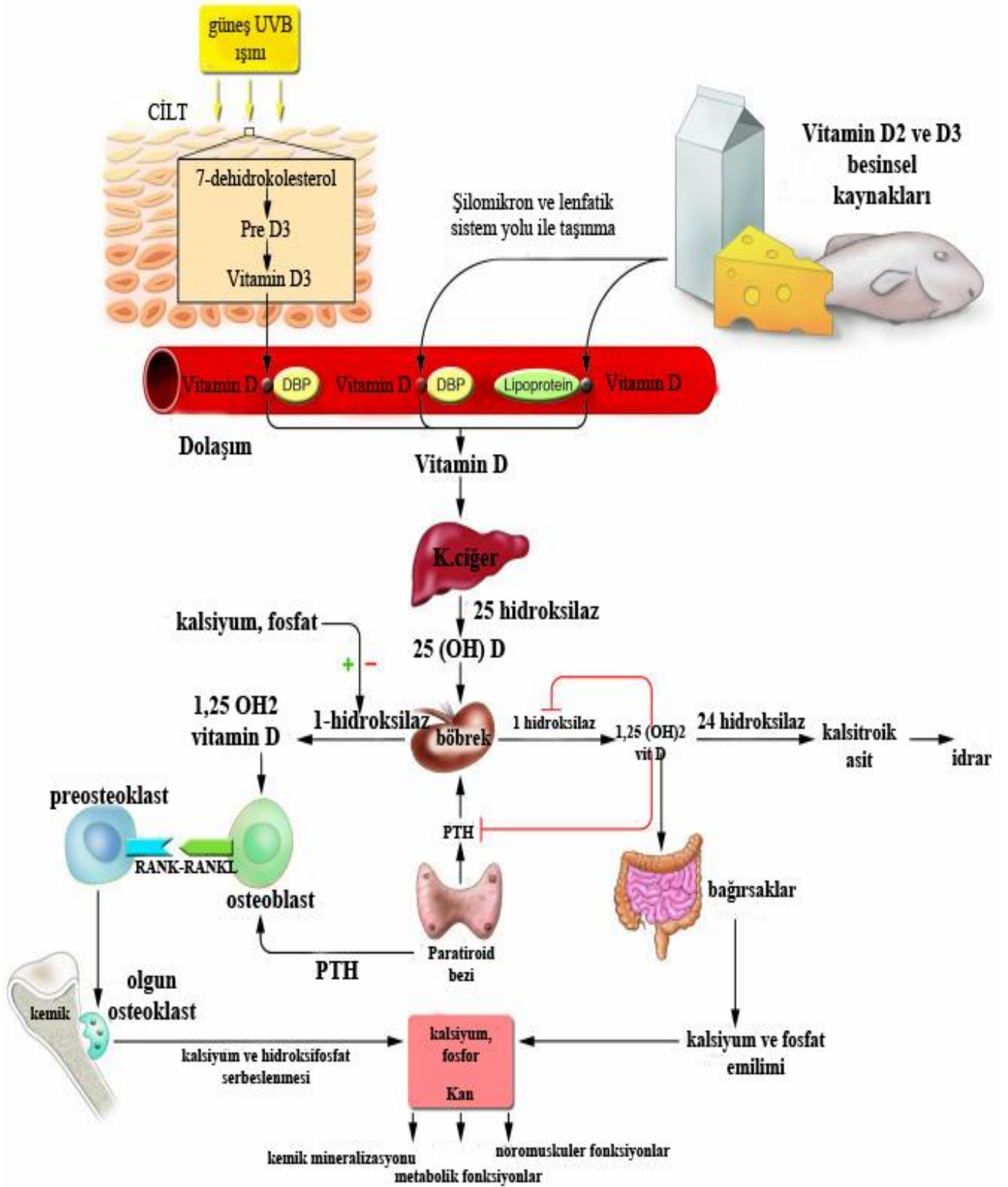
### 3.4 D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Deride yapılan veya diyetle alınan D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınmakta ve sitokrom P450, 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüşmektedir (**Şekil 3.4**). Bu enziminin birçok işlevi vardır ve duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da sentez edilmektedir. D vitamininin 25-hidroksilasyonunun %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) D vitamini oluşturup, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halindedir. 25 (OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir (47, 115). Ancak D vitaminin aktif biçimine dönebilmesi için böbreklerde 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)<sub>2</sub>D] dönüştürülmesi gerekmektedir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücre mitokondrileri, 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir (71). Bu enzim D vitamini sentezinde anahtar enzimdir. Proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D sentezi parathormon (PTH) etkisi ile olur. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artar. cAMP özel bir protein kinazı aktive ederek 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (2, 47, 52, 53, 115). Hem 25 hidroksilaz hem de 1 alfa hidroksilaz aktivitesi için magnezyum gereklidir. Magnezyum, ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumunda adenil siklaz aktivitesini de arttırmaktadır (47). 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve D vitamini reseptörü (DVR) geni böbrek hücreleri dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre ya da dokuda sentezlenebilmektedir. Ancak bu dokularda sentez edilen aktif D vitamininin, daha çok intakrin veya parakrin faktör işlevi gördüğü ve dolaşımdaki aktif D vitamini düzeyine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granüloamatöz hastalıklar ve romatizmal hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir (47, 52). 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (*fibroblast growth factor- 23* : FGF- 23) rol oynar. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan FGF-23 ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine baskılayıcı etki yapmaktadır. Aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF 23 sentezini arttırmasına rağmen, 1-alfa hidroksilaz enzimini baskıladığı, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini

arttırdığı gösterilmiştir. Kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının da aktif D vitamini sentezini uyardığı bildirilmiştir (36, 47).

D vitamininin tüm biçimleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır. D Vitamininin %1-3'ü ise serbest durumdadır. Aktif D vitaminine ait reseptörler hipofiz, over, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, kandaki lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (68, 111).

D vitamininin katabolize olması hem karaciğerde hem de böbrekte bulunan 24-hidroksilaz enzimi ile olur. Bu enzim tercihen 1-25(OH)<sub>2</sub>D'ye bağlanır ve böylece dokulardaki aktif D vitamininin etkisi sınırlanır. Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini inaktif formuna çevrilmekte ve safrayla atılması sağlanmaktadır (96). Bu enzim aktivitesinin düşük olması, 1-25(OH)<sub>2</sub>D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumun da hiperkalsemi yanında intramembranöz kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan, 1-25(OH)<sub>2</sub>D sentezi azaldığında 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24-hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (47, 55, 56).



ŞEKİL 3.4: D Vitamini Metabolizması

### 3.5 D VİTAMİNİ GEREKSİNİMİ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 ünedir (124). Ancak diğer yaş grupları için önerilen D vitamini dozu için tam bir görüş birliği oluşturulabilmiş değildir. Son yıllarda çocukların günlük D vitamini gereksinimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Genel olarak gereksinimin daha fazla olduğu görüşüne varılmıştır. Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu 50 yaşına kadar 200 U/gün, 51-70 yaş arası için 400 U/gün, sonraki yaşlar için 600 U/gün olarak D vitamini alımını önerirken (44, 51), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Mart 2011'de yayınladığı D vitamini diyet rehberinde 1 yaşına kadar 400U/gün, 1 yaşından 70 yaşına kadar tüm erkek ve kadınlara 600 U/gün, 70 yaşından büyüklere 800 U/gün D vitamini önermektedir (26, 106, 116).

Kanada Sağlık Bakanlığı bir yaşına kadar tüm çocuklara günlük 400 U, 1-70 yaş arasındakilere, hamilelere ve emziren annelere günlük 600 U, 70 yaşından büyüklere günlük 800 U D vitamini önermektedir (83).

Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocuklara yaz aylarında günlük 400 U, kış aylarında günlük 800 U D vitamini almalarını önermektedir. Hamilelere ve emziren annelere A sınıfı güçlü kanıtlara dayandırılarak günlük 2000 U D vitamini almalarını önermektedir (24).

T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinde alınan kararla hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun (formüla veya anne sütü fark etmez) tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 U/gün D vitamini verilmesini önermektedir (110). Ayrıca 9 Mayıs'ta yayınlanan Sağlık Bakanlığı genelgesine göre 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D Vitamini desteği verilmesi planlanmaktadır (110).

Bebeklerde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25 (OH)D düzeylerinin annelerinkine ile ilişkili olduğu, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici duruma geçtiği bildirilmektedir (48). Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ya da yetersizliği açısından en önemli risk faktörünün annedeki D vitamini yetersizliği olduğu düşünülmektedir (47). Ancak bu konuda bilimsel çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

### 3.6 D VİTAMİNİ DÜZEYİ

D vitaminin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini ve 25(OH) D vitamini olmak üzere iki ölçüt kullanılmaktadır. Serum 25 (OH)D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında iyi bilgi verir (2, 53, 115). Bu ölçüm ile diyetle alınan ya da güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamini kısımları ayırt edilememektedir (2, 47, 52, 53, 115). D vitaminin biyolojik olarak en etkin şekli 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Serum 25 (OH) D vitamini seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini değerleri etkilenmemektedir (35). Biyolojik olarak aktif form olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü kısa ve dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamini yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalmakta, paratiroid hormon sentezi ve salınımı artmaktadır. Parathormon salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen parathormon salınımı artışına bağlı olarak 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini seviyeleri normal ya da artmış olabilir (2, 52, 57).

D vitamini, parathormon ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle yeterli D vitamini düzeyi, parathormon yüksekliğine neden olmayacak serum 25 (OH) D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. Parathormon düzeyinde plato değerler oluşturan 25 (OH) D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir (107).

D vitamini gereksiniminde olduğu gibi 25 (OH)D düzeyleri için de tam bir fikir birliği oluşturulabilmiş değildir. Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarının (18) çalışmalarında serum 25 (OH) D vitamini düzeyi kemik mineral yoğunluğu (KMY), alt ekstremite fonksiyonları, diş sağlığı, kırık oluşumu ve kolorektal kanser oluşumuna göre değerlendirilmiş ve en iyi sonuçlar 30 ng/ml (75 nmol/L)'nin üstüne çıkıldığında alınmıştır. Holick MF ve arkadaşlarının (59) çalışmalarında D vitamini düzeyi ile PTH düzeyi karşılaştırılmış ve PTH'nın plato çizdiği D vitamini düzeyi 32 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 20ng/ml ve altındaki değerler eksiklik, 21-29 ng/ml arası değerler ise yetersizlik olarak değerlendirilmiştir.

ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention CDC*) tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri ise Tablo 3.6'da verilmiştir (26).

T.C. Sağlık Bakanlığı D vitamini düzeyleri konusunda yayınladığı genelgede 25 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Erişkinlerde ise istenilen düzey 40 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır (110).

Genel olarak yaz ve kış için farklı değer kullanımı alanyazında bulunmamaktadır. Ancak D vitamini düzeyleri konusunda daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

**Tablo 3.6:** Serum 25 (OH) D Vitamin Değerlerinin Yorumu

D vitamini düzeyi (ng/ml)	D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<12	<30	Bebek ve çocuklarda raşitizmle, erişkinlerde osteomalazi ile ilişkili D vitamini eksikliği
12-20	30-50	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
≥20	50-125	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yeterli düzey

### 3.7 D VİTAMİNİNİN ETKİLERİ

#### 3.7.1 İskelet Sistemine Etkileri:

D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60' ı emilmektedir. Aktif D vitamininin ( $1,25(OH)_2$  D vitamini) DVR ile etkileşimi sonucu kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (53). D Vitamininin hem osteoblastik hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Organizmada kalsiyum dengesi bağırsaklar, fosfor dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki D düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bir başka deyişle, bağırsaklardan kalsiyum emiliminin yeterli olduğu durumlarda  $1,25(OH)_2D$  düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi sağlanırken, öte yandan kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizmada D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-alfa hidroksilaz enzimi aktiflenmekte ve  $1,25(OH)_2D$  düzeyi yükselmektedir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden kalsiyum salınımını arttırıcı etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan, artmış  $1,25(OH)_2D$  ve PTH'nın ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden kalsiyum salınımı artarak serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. İşte nutrisyonel raşitizm şekli D vitamini veya kalsiyum yetersizliği sonucu organizmanın kalsiyum dengesinin barsak emilimi yerine, kemiklerden kalsiyum salınımı ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir. Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem kalsiyum hem de fosfor bulunduğundan fosfor yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden kalsiyum salınımı olmamaktadır. Yetersiz kalsiyum alımı ve/veya kalsiyum emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif kalsiyum bilançosunun serum  $25(OH)D$  düzeyi normal olan çocuklarda raşitizme neden olması ve raşitizm bulgularının yalnızca yeterli kalsiyum verilmesi ile düzelmesi raşitizm gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir (47, 48). Parathormon normal veya düşük serum fosfor düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktifler, kemikte bir denge sağlamaya çalışır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür,



osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırır. Bütün bu nedenlerle, organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25 (OH) D düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen kalsiyum miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D düzeyi nedeniyle kemik yapım/yıkımı (*turnover*) artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle henüz raşitizme ait bulguların olmadığı ama PTH yükselmesine neden olan D vitamini düzeyi düşüklüğü başka bir deyişle D vitamini-PTH-kalsiyum dengesinde, PTH yükselmesine neden olmayacak 25 (OH) D vitamini düzeyi “eşik değer düzeyi” olarak tanımlanmaktadır (18, 47).

Raşitizm, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eskimiş kemik dokusunun tamiri sırasındaki mineralizasyon yetersizliğidir ve bu durumda yalnızca kemiklerin sağlamlığı etkilenmektedir (47). Organizmada encondral kemikleşme büyüme plağından başlar. Kondrositler, dinlenme, çoğalma, olgunlaşma ve hipertrofi aşamalarından geçerek farklılaşmaya uğramakta ve mineralizasyon gerçekleşmektedir. Büyüme plağında farklı bölgelerdeki kondrositler spesifik proteinler ve farklılaşma modülatörleri üretmektedir. Olgun ve üst hipertrofik bölgedeki kondrositler kalsiyum alımında etkin rol oynamaktadır. Raşitizm gelişim sürecinde kalsiyum ve/veya fosfor yetersizliği nedeniyle büyüme plağındaki fizyolojik süreç aksamakta ve büyüme plağında organizasyon bozukluğu ve genişleme meydana gelmektedir. Bir başka deyişle mineralizasyon aksayınca büyüme alanındaki kondrositler tarafından uygunsuz miktarda matriks proteini yapılmakta, bu sürece alkalen fosfataz (ALP) yükselmesi eşlik etmektedir. Gecikmiş ya da yetersiz mineralizasyon nedeniyle kemik metafizleri de yumuşamakta ve düzensizleşmektedir (29, 30, 47).

### 3.7.2 İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok işlevi olduğunu göstermektedir. D vitamininin böbrek dışında sentez edildiğine dair ilk raporlar 1980’li yıllarda hiperkalsemisi olan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde aktif D vitamini yüksekliği saptanması sonucunda bildirilmiştir. Ardından bu özelliğin deri, meme, kolon, bağışıklık hücreleri, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur ve bu dokular D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitaminine yanıt vermektedirler (35, 52, 54, 55). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH) D vitaminini 1,25

(OH)<sub>2</sub>D vitaminine dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi yapılmaktadır (52, 55, 69). 1,25 (OH)<sub>2</sub>D vitamini doğrudan ya da dolaylı olarak hücre çoğalması ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200 den fazla geni kontrol etmektedir. Böylece normal hücre ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engeller ve onların farklılaşmasını başlatır (52, 86). 1,25 (OH)<sub>2</sub>D vitamini güçlü bir immunmodulatördür. Artmış 1,25(OH)<sub>2</sub>D üretimi mikobakterium tuberkulozis ve diğer infeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan katalisidin peptidinin sentezinin artmasına neden olur (76). 1,25 (OH)<sub>2</sub>D vitamini renin sentezini inhibe eder, insülin üretimini artırır ve miyokard kasılmasını artırır (126).

### 3.7.2.1 Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesine Etkileri

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immun fonksiyonların düzenlenmesi üzerine olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan 3 önemli keşifle ayrıntılaşmaya başlamıştır. Bunlar; 1) Aktif inflamatuvar insan hücrelerinde DVR'nin varlığı. 2) Aktif D vitamininin T hücre çoğalmasını baskılama yeteneği, 3) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktiflenen makrofajların 1-alfa hidroksilaz yolu ile aktif D vitamini üretimini arttırmasıdır (15).

D vitamini ve bağışıklık sistemi arasındaki ilişki başlangıçta gözleme dayalı klinik çalışmalarla belirlendi. Multipl skleroz (MS), inflamatuvar barsak hastalıkları ve tip I DM gibi bazı kronik sistemik hastalıklar, kuzey yarım küresindeki ülkelerde sık görülmektedir. Bu bölgelerin ortak özelliği özellikle kış aylarında güneş ışınlarının D vitamininin sentezi için yetersiz olmasıdır (84). Yeni prospektif çalışmalar, güneş ışığı dikkate alınmaksızın ağızdan yüksek doz D vitamini alımının Tip I Diabetes Mellitus (DM), Multipl Skleroz (MS) ve Romatoid Artrit (RA) riskini azalttığı hipotezini desteklemektedir (12, 52).

Kazanılmış immün cevap makrofajlar ve dendritik hücreler (DH) gibi hücreler tarafından sunulan antijenlere karşı T ve B lenfositlerin sırası ile sitokin ve immün globulin üreterek ekzojen ajanlara karşı özel olarak savaşma kabiliyetidir. D vitamini kazanılmış immün cevap üzerine inhibitör etki gösterir. Aktif D vitamini özellikle immünglobulin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını baskılar. Yine D vitamini T hücre çoğalması üzerine baskılayıcı etki yapar. DVR' nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise DVR ihmal edilebilecek düzeydedir. Antijenle uyarılan T hücreleri sitokin üretme durumuna göre Th1 (inflamatuvar T hücreler), Th2 (anti inflamatuvarT

hücreler) olarak 2 farklı tip T hücreye ayrışır (12, 15, 21, 54). Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinler, IFN gamma, IL-2 ve TNF-alfa üretirler ve bu sayede kuvvetli hücrel immün cevaptan (otoimmünite) sorumludurlar. Th2 hücreleri ise anti-inflamatuvar sitokinler IL-4 ve IL-5 üretir ve antikör merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. D vitamininin Th2 hücrelerini uyarak in-vivo ve in-vitro olarak anti enflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır (15).

D vitamini ayrıca proinflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN gamma, IL-2, IL-3 ve TNF alfa salınımını inhibe ederek anti-enflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği ya da yetersizliği durumunda aktive olan proinflamatuvar sitokinler Tip I DM, MS, RA ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etyopatogenezinde de yer almaktadır (15, 21, 84).

D vitamini eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar. Bir başka deyişle kazanılmış immün cevabın D vitamini tarafından baskılanması enfeksiyon ajanlarına karşı verilecek cevabın azalmasına da yol açabilmektedir (12, 15).

Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra doğal katil (NK -*natural killer*) hücreleri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinde antimikrobiyal peptid-katolisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH) D'den aktif D vitamini sentez edebildiği ve DVR bulundurduğu öteden beri bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenebileceği anlaşılmaktadır (105).

D vitamini düzeyi düşük olanlarda otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), diabet (DM) sıklığı artmaktadır (65, 82, 94, 114). Aktif D vitamini ve analoglarının farelerde lupus benzeri belirtileri engellediği, deneysel alerjik ensefalit (DAE), kollajenin uyardığı artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Bu durum D vitamininin T regülatuar hücrelerini indükleyerek, ASH (antijen sunucu hücre), DH (dentritik hücre) ve T hücre düzenlenmesini etkilemesi ile gerçekleşmektedir (12, 21, 54, 76).

MS'li olgularda D vitamini desteği proinflatuar sitokinleri azaltırken anti-inflatuar sitokin salınımını arttırmaktadır. MS prevelansının düşük olduğu güneş gören bölgelerdeki epidemiyolojik çalışmalarda MS'den korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 40 ng/ml'nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram (4000 U) D vitamini desteği alması gerekmektedir (54, 74, 78)

Epidemiyolojik çalışmalarda kuzeyde yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak Tip I DM insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (12, 16). Hyppönen E ve ark. 10366 süt çocuğunu yaklaşık 30 yıl sonra Tip I DM bakımından değerlendiren çalışmalarda 9124 (%88) bebeğe düzenli olarak 1 yaşına kadar D vitamini vermişler, bu bebeklerin 8582 (%94)'nin tavsiye edilen oranda (>2000 U/gün) D vitamini aldığını ve bu çocuklarda erişkin dönemde Tip I DM gelişmesinin % 80 oranında azaldığını bildirmişlerdir (65). Bu durum D vitamini eksikliğinin Tip I DM gelişiminde rolü olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte D vitamini ve insülin salınım kinetiğini değerlendiren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glukoz intoleransı ve Tip II DM gelişme sürecinde pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma, dolayısıyla insülin direnci ve sistemik inflamasyon sık görülür. D vitamini ve kalsiyumun bu süreçlerin gelişiminde değişen oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir. D vitamininin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi doğrudan ya da dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli katkılarından birisi beta hücrelerinde DVR geni ve 1-alfa hidroksilaz geni eksprese olmasıdır. D vitamininin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını arttırdığı ancak bazal insülinemiye etkilemediği bildirilmiştir. Çalışmalar incelendiğinde, D vitamini eksikliği olan olgularda glukoz yüklemesine insülin cevabının bozulduğu rapor edilmiştir (93). Bununla birlikte glukoz intoleransı olan veya Tip II DM'li olgulara D vitamini uygulamasının sonuçları çelişkilidir. Bazılarında insülin salınımında iyileşme saptanmış iken, bazılarında etkisiz ve bazılarında ise sonuçlarında bozulma rapor edilmektedir. D vitamininin insülin sekresyonu üzerine olan dolaylı etkileri, kalsiyumun normal düzeylere gelmesi ve takiben beta hücresinde kalsiyum akışının sağlanması ile gerçekleşmektedir. D vitamini düzeyi normal olan farelerde kalsiyum desteği ile glukoz intoleransı ve insülin sekresyonunda iyileşme bildirilmektedir (12, 15, 93).

D vitamini (400-1000 U/gün) ile kalsiyum desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle riskli gruplarda Tip II DM için önleyici rolü olabileceği gösterilmiştir. (93).

### 3.7.2.2 Enfeksiyon Hastalıkları Gelişimi Üzerine Etkileri

Güneş ışığı ile derinin mikobakteriyel enfeksiyonlarının tedavi edildiği 1900'lü yılların başlarında gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinin sadece Tüberküloz değil aynı zamanda otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu ve influenza enfeksiyonu için risk oluşturduğu bildirilmiştir (33, 76, 119, 123)

Monosit ve makrofajların D vitamininin bulunduğu bir ortamda kemotaktik ve fagositik özelliklerini arttırdığı ve dolayısıyla anti mikrobiyal özelliklerinin güçlendiği gösterilmiştir. Mikroorganizmaların liposakkarit komponenti TLR (*Toll Like Reseptör*) aracılığı ile uyarıldığında DVR, 25(OH) D ve 1-alfa hidroksilaz etkin duruma geçmektedir. Serum 25 (OH) D düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıktığında 1-alfa hidroksilaz için aktif D vitamini sentezi bakımından yeterli substrat sağlanmış olur (3). Böylece aktif D vitamini nükleusa girerek doğal immüniteyi güçlendiren ve mikroorganizmaların harabiyetine katkı sağlayan etkisini göstermiş olur. Diğer yandan, makrofajlarda lokal olarak üretilen aktif D vitamini aktif T lenfositlerden bazı sitokinlerin ve aktif B lenfositlerden ise immunglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun lokalize edilmesine katkıda bulunur (3, 84).

Son 20 yıl içindeki epidemiyolojik çalışmalarda azalmış D vitamini düzeyi ile Tüberküloz enfeksiyonuna duyarlılık ve enfeksiyonun ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (3, 122). D vitamini düzeyi  $\leq 30$  ng/dl olduğunda tüberküloz sıklığında artış olduğu,  $\leq 20$  ng/ml olduğunda da tüberkülozun daha kötü seyrettiği saptanmıştır (122).

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan kistik fibrozisli olgularda serum D vitamini düzeyi belirgin düşük saptanmıştır (125). Kistik Fibrozisli olguların bronşial epitelyum hücrelerinde aktif D vitamini aracılıklı olarak katelisin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda inhale aktif D vitamini formunun geliştirilerek Kistik Fibrozisli hastaların bronşial epitelyum hücrelerinde katelisin ekspresyonunu artırmak suretiyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının önlenebileceğine işaret edilmektedir (125).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların D vitamini düzeyi incelenmiş ve D vitamini yetersizliği (<32ng/ml) ile sık ÜS YE geçirme arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (112).

Çocuklarda düşük (<9 ng/ml) veya yetersiz (<20 ng/ml) serum D vitamini konsantrasyonları ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini eksikliğinin enfeksiyona zemin hazırladığı ve enfeksiyon belirti veya bulgularının iskelet sistemi bulgularından önce ortaya çıktığı belirtilmektedir (121).

D vitamini eksikliği durumunda özellikle kış aylarında yayılcı pnömokok enfeksiyonları, meningokok enfeksiyonları, A grubu streptokok enfeksiyonları sık görülmektedir (31,121). Farmakolojik dozda D vitamininin adjuvan olarak birçok enfeksiyonun tedavisinde etkin olabileceği belirtilmektedir (33, 121, 123). Bir çalışmada bir yıl süre ile 2000 U vitamin D desteği sağlananlarda soğuk algınlığı ve influenza enfeksiyonunun gözlenmediği rapor edilmiştir (31).

### 3.7.2.3 Antineoplastik Etkileri

Aktif D vitamininin anti-neoplastik etkisi lösemi, kolon, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok habis hastalıkta kanıtlanmıştır (15, 32, 93).

Kanser mortalitesinin ekvatordan uzaklaştıkça arttığı geçen yüzyılın başlarında rapor edilmiştir (15). Ayrıca 1980'li yıllarda kolorektal kanser ve yaşanan enlem arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (84).

25 (OH) D vitamini düzeyi düşük (<30 ng/ml) olanlarda kolon, prostat ve meme kanserleri riski ve bu kanserlere bağlı mortalite yüksektir (41, 58, 84). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (40). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodking Lenfoma riskinin %40 azaldığı ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklardan ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu bildirilmektedir (13, 28).

### 3.7.2.4 Deriye Etkileri

Deri, D vitamini için otokrin ve parakrin olarak hedef olan tek organdır. Diğer yandan deride bulunan 24-hidroksilaz enzimi deride sentez edilen D vitamini ve metabolitlerini inaktif hale getirebilmektedir. Kültürü yapılmış keratinositlerdeki çalışmalarda aktif D

vitamininin keratinosit çoğalmasını baskıladığı ve farklılaşmasını ise uyardığı gösterilmiştir (17, 55). DVR saç siklusu için esansiyel görev yapmaktadır ve saç foliküllerinin gelişimi, dermal papilla hücreleri ve epidermal keratinositler arasındaki sinyal iletimi ile gerçekleşmektedir (15, 17).

Osteoporozlu ve uzun süredir psöriazisi olan bir hastaya osteoporozun tedavisi için D vitamini verilmiş ve hastanın deri lezyonlarında beklenmedik bir iyileşme sağlanmıştır. Böylece psöriazisli olgularda D vitamininin etkisi tesadüfen ortaya çıkarılmıştır. Bu hastalığın tedavisinde aktif D vitamini analogları güncel olarak kullanılmaktadır. Bu tedavide aktif D vitamininin T hücreler üzerinden inflamasyonu önleyici özelliğinin yanı sıra keratinositlerde çoğalmayı engelleyici, farklılaşmayı uyarıcı etkisi de rol oynamaktadır (72).

Aktif D vitamini ve analogları vitiligo, morfea, dev verru, Grover hastalığı, bazı hiperkeratozlar ve oral lökoplaki gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmakla birlikte başarı oranları değişkenlik göstermektedir (72).

### 3.7.2.5 Solunum Sistemine Etkileri

İmmun sistem hücrelerine ilave olarak solunum sistemi epitelyum hücreleri de aktif D vitaminini sentezleyebildiği böylece lokal olarak immün sistemin güçlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (31). D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4 hücrelerinden IL-10 salınımını arttırarak glukokortikoidlere astım cevabını iyileştirdiği gösterilmiştir (64).

Küçük şehirlerde yaşayan, gebeliği sırasında D vitamin yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış olduğu saptanmıştır (23).

### 3.7.2.6 Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada D vitamini eksikliği ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki güçlü bir ilişkinin olduğuna dikkat çekilmiştir (6, 120). Bu çalışmaların önemli bir kısmında serum D vitamini düzeyi özellikle 20-25 ng/ml'nin altına düştüğünde serum D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ters ilişkinin belirgin duruma geldiği bildirilmektedir (10). Yine aktif D vitamini tedavisinin kronik böbrek yetmezliği olan vakalarda özellikle erken dönemde kardiyovasküler mortalite oranını azalttığı gösterilmiştir.

Kardiyovasküler sisteme ait endotelial hücreler, kardiyomyositler ve vasküler düz kas hücreleri DVR bulundurlar ve aktif D vitamini ile etkileşime girerler. Aktif D vitamini ile inkübe edilen kardiyomyositlerde hücre çoğalmasının baskılandığı kardiyomyosit formasyonunun arttığı, anti-apoptotik etkinin olduğu ve hücre siklusunda görev alan genlerin ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (10).

Toplam 3577 adolesan üzerinde yürütülen bir çalışmada, düşük D vitamini düzeyinin hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve metabolik sendrom ile birlikte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaş, cins, ırk ve sosyo ekonomik durum ve fiziksel etkileri dışlandıktan sonra serum D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olanlarda 26 ng/ml'nin üzerinde olanlara göre hipertansiyon, metabolik sendrom ve kan şekeri yüksekliği oranının 2-4 misli yüksek olduğu bildirilmiştir (10)

Hipertansif hastaların 3 ay boyunca haftada 3 defa ultraviyole B (UVB) ışınına maruz bırakıldığı bir çalışmada serum D vitamini düzeyinin yaklaşık %80 arttığı ve kan basıncının normalleştiği gözlenmiştir (66). Sıçanlardaki çalışmalarda aktif D vitamininin kardiyak kasılmayı arttırdığı ve kardiyak fibrozisi baskıladığı gösterilmiştir. Yine D vitamininin diyabetik sıçanlarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (10, 92). D vitamini ve kalsiyum desteği ile kan basıncının normalleştiği kısa süreli çalışmalarda gösterilmiştir (75, 120). Bununla birlikte D vitamini desteğinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığı konusunun yeni çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir (75, 92, 120).

D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmi olanlarda gelişen kardiyomyopatinin tedavi ile düzeltildiği gösterilmiştir (87). Maternal D vitamini eksikliğinin preeklampsi riskini arttırdığı ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19)

D vitamini antikoagülanları arttırıp, prokoagülanları azaltmaktadır. DVR bulunmayan farelerde trombosit agregasyonunun ve tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaygın damar içi pıhtılaşma oluşturan farelerde aktif D vitamininin trombozu azalttığı gösterilmiştir (21).

### **3.7.2.7 Kas Dokusuna Etkileri**

İskelet kaslarında da D vitamini reseptörleri mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (52, 57).



D vitamini ve kas fonksiyonları arasındaki ilişkiye ilk olarak raşitizmlili olgularda sık rastlanılan hipotoni yakınması ile dikkat çekilmiştir. İnsanlarda sağlıklı bir kas dokusu için D vitamininin rolünü 4 basamakta değerlendirmek mümkündür. D vitamini eksikliğine bağlı miyopatinin ilk önemli klinik bulgusu proksimal kas güçsüzlüğüdür (kasların kasılma ve gevşeme zamanlarında uzama). Bunun yanı sıra D vitamini eksikliği durumunda kaslarda

yaygın ağrı, paytak yürüme, oturma ve merdiven çıkma hareketlerini yapmada zorlanma diğer sık karşılaşılan patolojik bulgulardır. İkinci olarak, kas hücrelerindeki DVR aktivasyonu kas hücrelerinde protein sentezini, kas hücrelerinde büyüme ve fonksiyonlarındaki düzelmeyi arttırabilmektedir. DVR bulunmayan farelerde erişkin yaşamda kas hücrelerinde immatürite, hacim ve şekil bozuklukları bildirilmiştir. Bu anormallikler sistemik kalsiyum uygulaması ile kalsiyumu normale getirilen olgularda devam etmiştir. Üçüncü olarak, yapılan gözleme dayalı çalışmalarda serum D vitamini düzeyi ile kas kuvveti ve alt ekstremitte fonksiyonları arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Dördüncü olarak, D vitamini uygulamasının kas kuvveti ve dengesini arttırdığı ve böylece düşme riskini azalttığı bildirilmiştir. Hatta D vitamini eksikliğinin kas dokusuna ait bulgularının iskelet sisteminden önce belirdiği bildirilmiştir (55). Optimal kas işlevlerine gerekli olan D vitamini düzeyi için eşik değer bir çalışmada 20 ng/ml bildirilmekle birlikte kas fonksiyonlarının daha iyi işlev görmesi için serum D vitamini düzeyinin >32 ng/ml olması gerektiğini savunanlar da vardır (56). Günde 800 U D vitaminini 2-12 ay süre ile alan yaşlılarda alt ekstremitelerde kuvvet ve işlevinin %4-11 oranında düzeldiği; 5 ay süre ile alanlarda düşme oranının %72 oranında azaldığı gösterilmiştir (55, 72).

### 3.7.2.8 Ağrı Üzerine Etkileri

Serum D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında bulunmasının ciddi kas güçsüzlüğü ve ağrı ile karakterize osteomalazik miyopatiye neden olduğu ve bu durumun D vitamini ile düzeldiği bildirilmiştir (60). Kas iskelet sistemine bağlı ağrının osteomalaziye bağlı kemik ağrısından önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle ısrar eden kas ağrılarında D vitamini eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tip II DM'lu olgularda da kemik ağrılarının D vitamini takviyesi ile iyileştirildiği gösterilmiştir (55). Bu durumun esas nedeni bilinmemekle birlikte D vitamininin nöronal farklılaşma ve büyüme, nöromuskuler işlevleri olumlu etkilemesi üzerinde durulmaktadır. Tüm bu bilgilere rağmen D vitamini ile ağrı arasında kanıta dayalı bilgilerin doğrulanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (55, 72).

### 3.7.2.9 Obezite Gelişmesi Üzerine Etkileri

Yağ hücreleri endokrinolojik olarak aktif hücrelerdir ve DVR bulundurlar. Dolayısıyla yağ dokusu aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Kemik iliğinden elde edilen, DVR bulunmayan mezenkimal hücrelerde adipogenezise ait belirteçlerde artış saptanmıştır. Aktif D vitamini tercihen mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru farklılaşmayı artırırken, adipogeneziste baskılanmaya neden olmaktadır. D vitamini eksikliğinin vücut kompozisyonu üzerine olan etkisinin sonuçları tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (21).

Araştırmalarda D vitamini düzeyi düşüklerde vücut kitle indeksi (VKI), D vitamini eksikliği olmayanlara göre yüksek bulunmuştur (3). D vitamini eksikliği olan obez çocuk ve adolesanların vücut yağ dokusundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasında bozukluk için D vitamini eksikliği bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (8). Obezitede artan yağ dokusu D vitamini deposu olarak görev yapacağından kan D vitamini düzeyinin düşmesine yol açabilir. Eşit olarak güneş ışığına maruz bırakılan obez bireyler obez olmayanların yarısı kadar D vitamini üretebilmektedir (3). Sonuç olarak obezlerde deri altında yağ dokusu birikmesine bağlı olarak deride D vitamini sentezi ve dolaşıma salgılanması azalır ve böylece gelişen D vitamini eksikliğine bağlı hipotoni obezitenin oluşumuna da katkıda bulunur (3).

### 3.7.2.10 Beyin Dokusuna Etkileri

DVR ve D vitamini metabolizmasında görev alan enzimler fare beyninin hemen tüm bölgelerinde bulunmaktadır. Deneysel olarak DVR sıfır duruma getirilen farelerde bilişsel fonksiyonlarda bozulma olmadan motor hareketlerde değişme olduğu gösterilmiştir (21). Kalsiyum ile desteklenen DVR sıfır farelerin davranış şekillerinde anormallikler olduğu, endişeli davranışlar geliştiği bildirilmiştir. Süt çocukluğu dönemindeki basit D vitamini eksikliğinin nörodavranışsal problemlere yol açtığı ve D vitamini eksikliği olan sıçan yavrularında beyin dokusunun ve ventriküllerin daha büyük olduğu, beyin hücre çoğalmasında artmanın ve korteks kalınlığında azalmanın olduğu belirtilmiştir (21).

Geçici olarak perinatal dönemde D vitamini eksikliği geliştirilen farelerde hipokampal ve prefrontal bölgelerde hücresel fonksiyonlara karışan 30'a yakın proteinin sentezinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Bu bozuk proteinlerin yarısının şizofreni, otizm, depresyon ve

MS gibi hastalıkların etiopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmiştir (21). Hayvan çalışmalarında gelişimsel D vitamini eksikliğinin uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (21).

D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artış gözlemlenmiştir (81, 87). İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemenin ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyurmanın, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (42).

İnsanlarda D vitamini eksikliğinin erken beyin gelişimi üzerine etkisine ilişkin yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte in vitro olarak D vitamininin beyin hücreleri üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (88, 97). Maternal D vitamini eksikliğinin çocuklarda şizofreni riskini arttırdığı, hayatın ilk yıllarında düzenli ve aralıklı olarak 2000 U/gün ya da üzerinde D vitamini uygulanan erkeklerde şizofreni riskinin azaldığı bir çalışmada bildirilmiştir (80). D vitamini eksikliği ile yaşlılarda Alzheimer hastalığı; çocuklarda otizm arasında ilişki olduğu klinik çalışmalarda bildirilmektedir (88, 97).

### **3.7.2.11 Üreme Sistemine Etkileri**

DVR bulunmayan dişi farelerde uterus hipoplazisi, over folikülogenezisinde bozulma geliştiği, fertilitenin %75 oranında azaldığı bildirilmektedir (21). Fertilitedeki azalma hipokalsemi düzeltildikten sonra da devam etmektedir. Bu durum D vitamininin fertilité üzerine olan etkisinin dolaylı olmaktan ziyade doğrudan olduğunu ve aromataz enzimi üzerine olan uyarıcı etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Hayvan çalışmalarında D vitamini eksikliğinin erkek farelerde azospermi, hipomobilete, testiküler morfolojide bozulma yaparak fertilitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (21).

### 3.8 D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizdeki nutrisyonel raşitizm sıklığı çeşitli çalışmalarda %1.6-19 arasında olduğu bildirilmektedir (47, 110). T.C. Sağlık Bakanlığının bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi sonrasında nutrisyonel raşitizm sıklığında belirgin gerileme sağladığı düşünülmektedir. Erzurum bölgesinde 1998 yılında yapılan geniş çaplı çalışmada 0-3 yaş arası çocuklarda raşitizm sıklığı %6,09 iken, 2007 yılında yine aynı bölgede 39133 çocuk üzerinde yapılan çalışmada nutrisyonel raşitizmin %0.099'a kadar gerilediği saptanmıştır (90). Son zamanlarda klinik olarak belirgin raşitizm özellikleri taşımayan ve serum kalsiyum düzeyi normal olup, serum D vitamini düzeyi 16-32 ng/ml arasında seyreden (serum D vitamini düzeyi PTH düzeyinde plato sağlayacak düzeyin altında, fakat raşitizm için belirtilen eşik değerin üzerinde) ve ALP, PTH ve 1-25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri normalin üzerinde olan bir grup tanımlanmıştır (59). D Vitamini yetersizliği veya subklinik D vitamini eksikliği olarak sınıflanan bu grup daha çok erişkinlerdeki eşik değerlere göre belirlenmiştir ve toplum sağlığı bakımından D vitamini eksikliğinin buzdağının altında kalan kısmı olarak nitelendirilmektedir.

Erken bebeklik dönemindeki raşitizm vakalarının daha sık hipokalsemi ile başvurduğunu bildiren raporlar vardır (5, 48). Ayrıca D vitamini yetersizliğine bağlı hipokalsemi nedeniyle dilate kardiyomyopati gelişen çocukların da ilk altı ay içinde başvurduğu dikkat çekmektedir (1).

D vitamini yetersizliğinin başlangıcı ile raşitizm gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre bulunur ve klasik olarak bilinen raşitizm evrelerine göre farklı klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar. D vitamini yetersizliği durumunda ilk olarak 25(OH) D düzeyi ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimi azalmakta (Evre 1 raşitizm), daha sonra PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normale gelmekte (Evre 2 raşitizm); bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmekte ve bir süre sonra PTH ve 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini etkisine rağmen serum kalsiyum dengesi de korunamaz olmaktadır (Evre 3 raşitizm). Kemiklerden kalsiyum mobilize edilirken epifizyal kıkırdak daha az mineralize olmakta ve kemiğin diğer bölgelerinde mineral içeriği de azalmaktadır (48). D vitamini yetersizliği olan bir çocukta raşitizm bulgularının gelişimi ve kalsiyum dengesini sağlayan açığapama süreci

farklılık göstermektedir. Erken bebeklik döneminde PTH cevabının güçsüz ve kemiklerin kalsiyum deposunun yetersiz olması nedeniyle daha sık hipokalsemi görülürken, adolesan ve ileri yaşlarda ancak ağır ve uzun süreli D vitamini yetersizliklerinde hipokalsemi gelişmektedir (47).

### **3.9 D VİTAMİNİ RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ VE HASTALIKLAR**

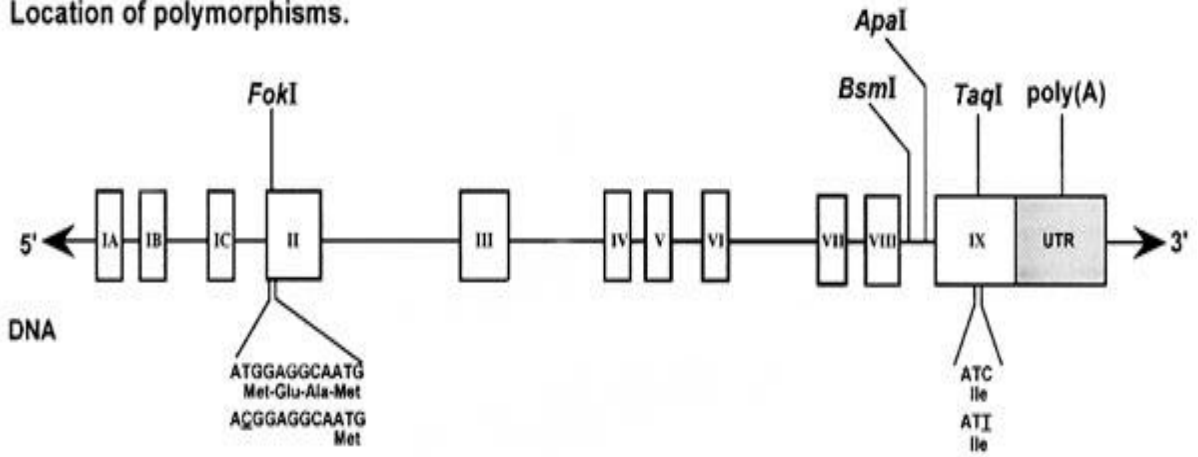
Bir gen veya kromozomun bir toplumda, iki veya daha fazla, sık rastlanan alellerinin varlığına polimorfizm denir (111). Polimorfizm toplumun en az %1’inde bulunabilen bir genetik varyasyondur. Bu varyasyonlar çoğunlukla bir genin kodlanmayan kısımlarında (intron) gerçekleşir ve genin protein ürünlerinde görülmez. Polimorfizm olarak adlandırılan bu süreçte genlerin düzenleyici kısımlarındaki değişiklikler genin ekspresyonunun derecesinin belirlenmesi ve protein seviyesi üzerine etkili olabilir (21, 67).

Bugün için polimorfizm ile hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişkiden söz edilmekle birlikte bu ilişkinin temelleri tam olarak aydınlatılmış değildir. Bazı hastalıklarda bazı polimorfizmlerin önceden bilinmesi önlem alınması bakımından yararlı olabilir (113).

Şekil 3.9’da D vitamini reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgeler gösterilmiştir. Farklı enzimler kullanılarak DVR geninde çeşitli polimorfizmler tanımlanmıştır (113, 127). Ülkemizdeki nutrisyonel raşitizmlili olgularda Apa I polimorfizmi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (20). Sık ÜSYE geçiren çocuklarla sağlıklı kontrol grubu ile arasında Apa, Taq, Fok polimorfizmleri karşılaştırılmış ancak anlamlı fark bulunmamıştır (112).

Günümüze değin DVR gen polimorfizmi ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen şu an itibari ile elde edilen veriler sebep-sonuç ilişkisinden ziyade bir birlikteliğe ya da özel bir durum için duyarlılık artmasına işaret etmektedir (20, 113).

## Location of polymorphisms.



ŞEKİL 3.9 D Vitamini reseptör geninin şematik yapısı ve polimorfik bölgelerin lokalizasyonları

### 3.10 D VİTAMİNİ İLE İLGİLİ BİLİNMEYENLER

D vitamininin iskelet sistemi dışı etkilerinin aydınlatılması sonrası serum D vitamini yeterlilik düzeyi ile ilgili belirsizlik başka bir boyut almıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda serum D vitamini düzeyinin PTH salgısını arttırıcı düzeye düşmeden de diğer sistemler üzerinde eksikliğine bağlı etkilerinin olduğu saptanmıştır (59). Bu sebeplerden dolayı eksiklik ve yetersizlik kavramları ortaya atılmıştır. Ayrıca DVR gen polimorfizminin olduğunun ve bu polimorfizmin çeşitli hastalıklarla olan ilişkisinin saptanması da D vitamini için hedef düzeyin bulunmasını zorlaştırmıştır. Genel olarak şu ana kadar yapılan çalışmaların çoğunluğunda D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olması yeterli kabul edilmektedir (18, 26, 116). Anne sütü ile beslenen bebeklerle süt çocuğu, oyun çocuğu ve adölesan döneminde alınması gereken D vitamini dozu konusu da hala belirsizliğini korumaktadır.

Günlük D vitamini gereksinimi bireyin bulunduğu coğrafyaya, hava kirliliğine, güneşlenme durumuna, güneşlenme saatine, ten rengine, genetik yapıya, beslenme durumuna, yaşam tarzına, açık havadaki giysi durumuna bağlı olarak değişebilmektedir (44, 47, 59). D vitamini düzeyi ile ilgili tüm bu tartışmaların aydınlatılması için D vitamini konusunda uzun dönemli prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

### 3.11 ANNE SÜTÜ VE D VİTAMİNİ

Annedeki D vitamini yetersizliğinin dental enamel hipoplazi, infantil rikets, konjenital katarakt gibi sorunlara yol açmasının yanında fetal beyin gelişimi, postnatal baş çevresi gelişimini ve boy uzamasını olumsuz etkilediği ileri sürülmektedir (22). Hamilelik dönemindeki D vitamini yetersizliğinin organogenezisde bozukluklara neden olduğunun anlaşılmasıyla gebelikte D vitamini alımı önerilmektedir (26, 61, 116). Bütün bu nedenlerle annedeki D vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.

Annedeki D vitamini yetersizliği zemininde gelişen raşitizm vakaları yaşamın erken döneminde (ilk üç ayda) daha sık görülmekte, bu dönemde hem PTH yanıtının hem de kemik kalsiyum depolarının yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemiye bağlı kardiyomiyopati olguları sıkça bildirilmektedir (37, 48, 103). Erzurum bölgesindeki bir çalışmada raşitizm vakalarının %1.9'nun ilk üç ayda başvurduğu, vakaların %6.8'inin jeneralize nöbet ile getirildiği belirtilmiştir (89). Bebeklerin bir diğer D vitamini kaynağı olan anne sütünün litresinde 12-60 IU D vitamini bulunmakta ve bu miktar bebeklerin günlük 400 U olan gereksinimini karşılamamaktadır (26, 47, 59). Kolostrumdaki D vitamini düzeyi olgun anne sütündeki D vitamini düzeyine göre daha yüksek saptanmıştır (73). Emziren anneye günde 1000 U ya da 2000 U D vitamini verilmesinin bebekte D vitamini düzeyinde yükselme sağladığı fakat istenilen düzeyde olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmalar az sayıda vaka üzerinden yapıldığı için yeni prospektif çalışmalara gereksinim vardır (61, 73, 117).

## 4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 4.1 Çalışma grubunun tanımlanması

Bu prospektif kontrollü çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı polikliniğine 1 Mayıs 2010 – 31 Ekim 2010 tarihleri arasında izlem için başvuran yenidoğan ve anneleri arasında yürütüldü. Bu dönemde polikliniğimize başvuran çocuk sayısı 3125 olup, bunların 260'ını (% 8.3) yenidoğan dönemindeki çocuklar oluşturmaktaydı. Anneleri D vitamini alan ve almayan çocukların D vitamini düzeyleri arasında beklenen % 10' luk bir fark için %80'lik güç ve 0.05 anlam düzeyiyle her gruba 50 vaka, toplamda 100 vaka alınması planlandı Çalışma kriterlerine uyan 200 çocuktan 100 tanesinin ailesi çalışmaya katılmayı kabul etti. Ayrıntılı bilgilendirme yapılarak ebeveynlerden aydınlatılmış onam alındı. 1 Mayıs-10 temmuz tarihleri arasında ardısıra başvuran 50 anne ve yenidoğan çalışma grubunu, 10 temmuz-31 ekim tarihlerinde ardısıra başvuran 50 anne ve yenidoğan ise kontrol grubunu oluşturdu. Mayıs 2010 tarihinde başlatılan çalışma 31 Mart 2011 tarihinde sonlandırıldı.

### ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:

1. Gebelik yaşı  $\geq 37$  Gebelik haftası.
2. Doğum tartısı  $\geq 2500$  gr ve  $\leq 4000$  gr olması.
3. Yenidoğanın sadece anne sütü ile besleniyor olması.
4. Annede kronik hastalık öyküsü olmaması.
5. Perinatal öyküde ağır asfiksi, doğum travması vb. özellik olmaması.
6. Genetik hastalık olmaması.
7. Majör malformasyon bulunmaması.

Araştırmaya alınan çocukların tamamına doğumdan hemen sonra başlanan 400 U/gün D<sub>3</sub> vitamini (Kolekalsiferol) kullanımına devam etmeleri önerildi. Çalışma grubunun annelerine 400 U/gün D<sub>3</sub> vitamini (Kolekalsiferol) alması önerilirken kontrol grubunun annelerine ek vitamin takviyesi önerilmedi. Araştırmanın başlangıcında tüm annelerden serum 25(OH) D vitamini düzeyi için kan örneği alındı. Araştırmaya katılan bebeklerin tümü İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Polikliniği'nde aylık kontrolleri yapılarak izlendi. Araştırmada 6. ayını tamamlayan bebekler ve annelerinden 25(OH) D vitamini için kan örnekleri alındı. Annelerden yaklaşık 10 ml, çocuklardan yaklaşık 4 ml kan örneği *etilen*



*diamin tetra asetatlı* (EDTA) tüplere alındı. Alınan kan örnekleri karbon kağıdına sarılarak güneş ışığından korumalı bir şekilde hemen İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya-Endokrinoloji Laboratuvarına ulaştırıldı. Laboratuvarda kan örnekleri derhal santrifüj edilerek plazması ayrıştırılıp derin dondurucuda -20 santigrad derecede, analiz edilecek güne kadar saklandı. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Endokrinoloji Laboratuvarı'nda High pressure liquid chromatography-yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile serum 25(OH) D vitamini düzeyi çalışıldı.

D vitamini düzeyini etkileyebilecek doğum öncesi faktörler konusunda ailelere anket yapılarak, poliklinik kontrollerinde gözlemlerde bulunularak ve çocuk sağlığı izlem formu verilerinden yararlanarak elde edilen bilgiler çalışma için hazırlanmış formlara aktarıldı (**Bkz. EK-1**). D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerin tanımı Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.1** D vitamini düzeyini etkileyen bazı faktörlerin tanımlanması.

<b>Hamilelikte multivitamin alma</b>	Annenin kendi bildirimine göre hamilelik boyunca multivitamin alıp-almadığı kaydedildi.
<b>Anne gebelik sayısı ve doğum arası süre</b>	Annenin gebelik sayısı ve doğumlar arası sürenin 2 yıldan uzun olup olmadığı kaydedildi.
<b>Sadece anne sütü ile beslenme</b>	Su dahil hiçbir ek besin almadan sadece anne sütü alma durumu olarak tanımlandı.
<b>Güneşlenme süresi</b>	Anne ve çocuğu birlikte haftada kaç gün güneşe çıktığı ve bu maruziyetin en az 15 dakika süreli olanları kaydedildi.
<b>Annenin kapalılık durumu</b>	Annenin başının kapalı olup-olmadığı kaydedildi
<b>Sosyoekonomik durum</b>	Ailenin aylık geliri <1000 TL, 1000-1999 TL $\geq$ 2000 TL olarak sınıflandı.
<b>Anne yaşı</b>	Yaş 20-25, 26-30, 31-35, $\geq$ 36 olarak gruplandı.
<b>Anne öğrenim durumu</b>	İlköğretim, lise ya da üniversite mezunu olarak değerlendirildi.
<b>Evin güneş görme durumu</b>	Yaşanılan evin güneş görüp görmediği kaydedildi
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>	Kişi sayısı 3, 4, 5, 6, $\geq$ 7 kişi olarak gruplandı.

Çalışma sırasında çocukta kronik bir hastalığın teşhis edilmesi, anne ya da çocuğun herhangi bir nedenle D vitamini alma dozunu değiştirmesi ya da kesmesi, dört aydan önce anne sütüne ek yapılması ve ailenin çalışmadan çıkmak istemesi durumlarında anne ve bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubunda bir bebek metabolik hastalık tanısı nedeni ile anne sütü kesildiği için, iki bebek annenin D vitamini düzensiz alması ve bir tanesi de ailenin araştırmadan çıkmak istemeleri nedeniyle toplam dört bebek çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundan da bir çocukta nefrolitiazis nedeniyle D vitamini kesilmesi, dört çocukta 4.aydan önce formülaya başlanması ve bir ailenin de araştırma sırasında çalışmadan çıkmak istemeleri nedeniyle çalışma dışı bırakıldı (Tablo 4.1.2). Çalışma grubunu oluşturan 46 anne ve çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 44 anne ve çocuk çalışmayı tamamladı.

**Tablo 4.1.2** Araştırma sırasında çalışmadan çıkarılanların özellikleri ve dağılımı

	Nefrolitiazis	D vitamini kullanım sorunu	<4 ay sadece anne sütü ile beslenmeme	Ailenin çalışmadan çıkmak istemesi	Toplam
Çalışma grubu	0	2	1	1	4
Kontrol grubu	1	0	4	1	6

Çalışmamızda 25(OH)D vitamini düzeyi <12 ng/ml olması ağır D vitamini eksikliği, 12-19.99 ng/ml olması hafif D vitamini eksikliği,  $\geq 20$  ng/ml olması ise yeterli düzey olarak kabul edildi (116).

#### 4.2 Laboratuvar yöntemleri

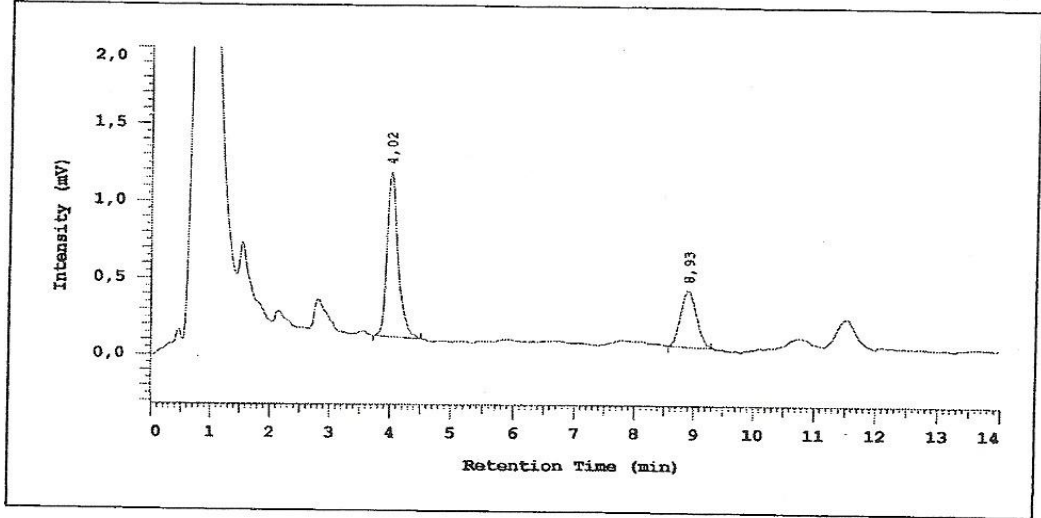
##### Serum 25(OH) D vitamini

Serum örneklerinde 25(OH) D vitamini düzeyi tayini İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Endokrinoloji Laboratuvarı'nda High pressure liquid chromatography-yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışıldı. Tayin için Thermo Finnigan spectra HPLC system® (üretim yeri ABD) aleti ile Recipe kiti (üretim yeri Almanya) kullanıldı. Thermo Finnigan spectra HPLC system® aletinin CV ( *Coefficient of variation*) değeri %3.1. Bu yöntemde kısa bir numune hazırlama aşamasından geçirilen örnekler HPLC sistemi içine enjekte edilir. Numune bileşenleri HPLC sistemi içinde kromatografik olarak ayrılır ve vitamin UV dedektörü tarafından tespit edilir. Numune hazırlanması için çalışılacak olan serum örneğinin makinada tanımlanan standartlardaki miktarı numune hazırlama şişesine konur. Örnek kısa bir süre karıştırma çarkının içinde karıştırılır ve tanımlanmış bir miktarda çöktürücü p maddesi numuneye eklenir. Kantitatif bir çöktürme sağlamak için örnek iyice karıştırıldıktan sonra 4 derecede inkübe edilir ve daha sonra numune kalıp santrifüj ile ayrılır. Santrifüj sonrasında iki sıvı fazı oluşur. Üstteki sıvı fazı HPLC analizi için kullanılır. Ölçümlerin hesaplamaları pik alanları iç standart yöntemi kullanılarak yapılır. Daha doğru sonuç almak için farklı aralıklardaki serum konsantrasyonları kullanılabilir.

Yüksek performans; yüksek hız ve yüksek rezolüsyonlu ayırmaları ifade eder. Yüksek performans çok küçük çaplı (<20 mikron) kolon dolgu maddeleri kullanılarak sağlanır. Bir kromatografik çalışmada ayırımın performansını arttırmak için sabit fazın tanecik çapı ve

kolon çapının küültlmesi gerekir. Küük çaplı dolgu maddesi kullanıldığında band genişlemesi azalır ve daha dar pikler elde edilir. Ancak partikül boyutu küüldke hareketli fazın akışına direnç büyür. Kolonda geri basınç artar bu da kolonun yapısını bozar ve ayırma gücü azalır. Bu yüzden yüksek basınçlara dayanıklı kolon dolgu maddeleri geliştirilmiştir. Küük çaplı kolon dolgu maddeleri kullanıldığında hareketli fazın ilerlemesi için yüksek basınç gereklidir. Yüksek basınç altında çalışabilen sistemler geliştirilmiştir. Bu nedenle yöntem yüksek basınçlı sıvı kromatografisi olarak da adlandırılır. Şekil 4.2’de 25(OH) D<sub>3</sub> pikleri gösterilmektedir.

Şekil 4.2 25(OH) D<sub>3</sub> pikleri



Internal Standard IS: 4.02 min  
25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>: 8.93 min

### **4.3 Araştırmanın yürütülmesi sırasındaki zorluklar**

Araştırma amaçlı kan örneği alınma gerekliliği çocuklara ağrı hissettireceği ve zarar verebileceği düşüncesi ile bazı ailelerin onam vermemesine yol açmıştır. Çalışma grubu annelerine araştırmamızın yapıldığı dönemde emziren annelere Sağlık Bakanlığı önerileri arasında yer almayan bir ilacın verilecek olması ailelerde tedirginlik uyandırmıştır. Anne ve çocukların D vitamini düzenli almaları konusunda objektif değerlendirme yapılamamıştır.

### **4.4 İstatistiksel analiz**

Bu araştırmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri incelemek için çoklu regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

### **4.5 Maddi destek ve Onay**

Araştırma, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 26.06.2009 tarihinde onaylanmıştır (Dosya No: 2009/1926-2506). Proje İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 12640).

## 5. BULGULAR

### 5.1 Araştırmamıza alınan annelerin genel özellikleri

Araştırmamıza alınan annelerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 5.1’de verilmiştir. İki ve daha fazla doğum yapanların %95.3’ünde doğum arası süre  $\geq 2$  yıl idi.

**Tablo 5.1** Annelerin tanımlayıcı özellikleri

		GRUPLAR			p değeri
		Çalışma grubu n:46 (%)	Kontrol grubu n:44 (%)	Toplam n:90 (%)	
<b>Anne yaş aralığı</b>	20-25 yaş	7 (15.2)	3 (6.8)	10 (11.1)	0.602
	26-30 yaş	15 (32.6)	18 (40.9)	33 (36.7)	
	31-35 yaş	16 (34.8)	15 (34.1)	31 (34.4)	
	$\geq 36$ yaş	8 (17.4)	8 (18.2)	16 (17.8)	
<b>Anne eğitim durumu</b>	İlköğretim mezunu	16 (34.8)	11 (25.0)	27 (30.0)	0.352
	Lise ya da Üniversite mezunu	30 (65.2)	33 (75.0)	63 (70.0)	
<b>Aylık gelir</b>	< 1000 TL	3 (6.5)	2 (4.6)	5 (5.6)	0.885
	1000-1999 TL	16 (34.8)	13 (29.5)	29 (32.2)	
	$\geq 2000$ TL	27 (58.7)	29 (65.9)	56 (62.2)	
<b>Güneşlenme durumu (anne-bebek)</b>	1-2 gün/hafta	12 (26.1)	6 (13.6)	18 (20.0)	0.191
	3-7 gün/hafta	34 (73.9)	38 (86.4)	42 (80.0)	
<b>Anne gebelik sayısı</b>	1	26 (56.5)	21 (47.7)	47 (52.2)	0.073
	2	14 (30.4)	18 (40.9)	32 (35.6)	
	3	6 (13.0)	1 (2.3)	7 (7.8)	
	4	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (3.3)	
	$\geq 5$	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)	
<b>Evin güneş görme durumu</b>	Görüyor	41 (89.1)	41 (93.2)	82 (91.1)	0.500
<b>Evde yaşayan kişi sayısı</b>	3 kişi	26 (56.5)	21 (47.7)	47 (52.2)	0.073
	4 kişi	14 (30.4)	18 (40.9)	32 (35.6)	
	5 kişi	6 (13.0)	1 (2.3)	7 (7.8)	
	6 kişi	0 (0.0)	3 (6.8)	3 (3.3)	
	$\geq 7$ kişi	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (1.1)	
<b>Anne çalışma durumu</b>	Çalışıyor	18 (39.1)	22 (50.0)	40 (44.4)	0.300
<b>Hamilelikte multivitamin alma durumu</b>	Almış	46 (100)	44 (100)	90 (100)	1.000
<b>Anne giyim durumu</b>	Kapalı	20 (43.5)	22 (50)	42 (46.7)	0.535

\*Ki kare

Araştırmamıza katılan annelerin yaş ortalaması ( $33.4 \pm 4.4$ ), anne eğitim durumu (%30' u ilköğretim mezunu, %70'i lise ya da üniversite mezunu), anne çalışma durumu (annelerin %44.4'ü çalışıyor), ailenin aylık geliri (%5.5 <1000 TL, %32.2 1000-1999 TL, %24.4 2000-2999 TL, %37.8  $\geq 3000$  TL), anne giyim durumu (%46.7 anne başörtülü), anne doğum sayısı (%52.2 bir doğum, %35.5 iki doğum, %7.8 üç doğum, %3.3 dört doğum, %1.1 beş ve üzeri doğum yapmış) ve doğumlar arası süre, haftalık güneşlenme durumu (%20 1-2 gün, %80.0 3-7 gün) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ).

## 5.2 Araştırmamıza alınan bebeklerin genel özellikleri

Bütün bebekler doğumdan sonra altı ay boyunca izlendi ve hiçbirisinde raşitizm bulgusuna rastlanmadı.

Çalışma grubunda 20 (% 43.5) erkek, 26 (% 56.5) kız olmak üzere 46; kontrol grubunda 22 (%50) erkek, 22 (50) kız olmak üzere 44 çocuğa ilişkin veriler değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grubunun erkek-kız dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.535$ )

Çalışma grubundaki çocukların ortalama doğum tartısı  $3521 \pm 286$  gr (2820-4000 gr), ortalama doğum boyu  $51.5 \pm 1.9$  cm (47-56 cm), ortalama doğum baş çevresi  $35.0 \pm 1.1$  cm (33-37 cm), kontrol grubunun ortalama doğum tartısı  $3603 \pm 294$  gr (2900-4000 gr), ortalama doğum boyu  $51.3 \pm 2.0$  cm (48-57 cm), ortalama doğum baş çevresi  $35.4 \pm 1.0$  cm (34-38 cm) olarak saptandı. Her iki grupta ortalama doğum tartısı, doğum boyu ve baş çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarındaki yenidoğanların başlangıçtaki bazı özellikleri Tablo 5.2.1'de verilmiştir.

**Tablo 5.2.1** Çalışma ve kontrol grubundakilerin bazı tanımlayıcı özelliklerinin karşılaştırılması.

	GRUPLAR		p değeri	t değeri
	Çalışma grubu (n:46)	Kontrol grubu (n:44)		
<b>Cinsiyet</b> Erkek (%)	20 (43.5)	22 (50.0)	0.535	
<b>Doğum Tartısı (gr)</b>	$3521 \pm 286$	$3603 \pm 294$	0.183	-1.34
<b>Doğum Boy (cm)</b>	$51.5 \pm 1.9$	$51.3 \pm 2.0$	0.801	0.25
<b>Doğum BÇ (cm)</b>	$35.0 \pm 1.1$	$35.4 \pm 1.0$	0.883	-1.41

### 5.3 Anne D Vitamini düzeyleri

Araştırmaya katılan annelerin başlangıç ortalama D vitamini düzeyi  $13.5 \pm 8.6$  ng/ml (2.0-38.6) olarak saptandı. Annelerin % 55.6'sının D vitamini düzeyi  $<12$  ng/ml, %22.2'sinin D vitamini düzeyi  $\geq 20$  ng/ml bulundu. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde haftalık güneşlenme süresi  $\geq 3$  gün olanlarda D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ( $p=0.02$ ). Annelerden başı açık olanların başlangıç D vitamini düzeyi ortalamaları kapalı olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.041$ ). Evin güneş görme durumu, ailenin aylık geliri, annenin öğrenim durumu, annenin çalışma durumu, annenin yaşı, evde yaşayan kişi sayısı faktörleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )

Araştırmaya katılan annelerin başlangıç D vitamini ortalamalarının çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi Tablo 5.3.1'de verilmiştir.



**Tablo 5.3.1** Annelerin başlangıç D vitamini düzeyi ortalamalarının çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi

<b>D vitamini düzeyini etkileyen faktörler (n)</b>	<b>Anne başlangıç D vitamini düzeyi ortalamaları±SD (ng/ml)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Haftalık güneşlenme süresi</b> 1-2 gün (18) ≥ 3 gün (72)	9.4±4.6 (2.9-22.4) 14.6±9.1 (2.0-38.6)	<b>0.020</b>
<b>Evin güneş görme durumu</b> Evet (82) Hayır (8)	13.9±8.7 (2.0-38.6) 9.7±5.8 (3.8-22.4)	0.095
<b>Ailenin gelir düzeyi</b> < 1000 TL (5) 1000-1999 TL (29) ≥ 2000 TL (56)	8.1±2.1 (5.5-10.2) 11.9±6.2 (2.9-25.1) 14.8±9.7 (2.0-38.6)	0.128
<b>Anne çalışma durumu</b> Çalışıyor (40) Çalışmıyor (50)	15.1±8.9 (4.2-38.2) 12.2±8.2 (2.0-38.6)	0.300
<b>Annenin giyim durumu</b> Açık (48) Kapalı (42)	15.9±8.8 (4.8-38.6) 10.7±7.4 (2.0-38.2)	<b>0.041</b>
<b>Anne eğitim durumu</b> İlköğretim (27) Lise ve üzeri (63)	11.8±7.7 (2.9-38.6) 14.2±8.9 (2.0-38.2)	0.103
<b>Annenin gebelik sayısı</b> 1 (48) 2 (31) 3 (9) 4 (2)	14.5±9.3 (2.7-38.6) 13.4±8.5 (2.0-32.4) 9.1±2.1 (6.5-12.7) 9.4±2.8 (7.4-11.4)	0.662
<b>Anne yaşı</b> 20-25 (10) 26-30 (33) 31-35 (31) ≥ 36 (16)	9.3±5.1 (3.8-20.2) 13.4±9.2 (2.7-38.2) 14.8±8.9 (2.0-38.6) 14.1±8.1 (5.5-32.4)	0.607

\*Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi

Araştırmaya katılan annelerin hepsi hamilelik döneminde multivitamin kullandıklarını ifade ettiler.

Araştırmaya katılan annelerin başlangıç D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin düzey aralıklarına göre karşılaştırılması Tablo 5.3.2’de verilmiştir.

Araştırmamıza katılan annelerin başlangıç D vitamini düzey aralıklarına göre karşılaştırıldığında annelerin başının açık olması D vitamininin 20 ng/ml’den yüksek olması açısından anlamlı bir faktör olduğu tespit edildi ( $p=0.029$ ).

**Tablo 5.3.2** Annelerin başlangıçtaki D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin düzey aralıklarına göre karşılaştırılması

D vitamini düzeyini etkileyen faktörler	Anne başlangıç D vitamini düzeyi		p değeri
	< 20 ng/ml (%)	≥ 20 ng/ml (%)	
<b>Güneşlenme süresi</b> 1-2 gün ≥ 3 gün	17 (24.3) 53 (75.7)	1 (5.0) 19 (95.0)	0.059
<b>Hamilelikte multivitamin alma</b> Evet	70 (100)	20 (100)	1.000
<b>Evin güneş görme durumu</b> Evet	63 (90)	19 (95.0)	0.491
<b>Ailenin gelir düzeyi</b> < 1000 TL 1000-1999 TL ≥ 2000 TL	5 (7.1) 25 (35.7) 40 (57.1)	0 (0) 4 (20.0) 16 (80.0)	0.143 $\chi^2=3.883$
<b>Anne çalışma durumu</b> Çalışan anne	30 (42.9)	10 (50.0)	0.573
<b>Annenin giyim durumu</b> Açık	33 (47.1)	15 (75.0)	<b>0.029</b>
<b>Anne eğitim durumu</b> İlköğretim Lise ve üzeri	24 (34.3) 46 (65.7)	3 (15.0) 17 (85.0)	0.099
<b>Annenin doğum sayısı</b> 1 2 3 4	35 (50.0) 24 (34.3) 7 (10) 4 (5.7)	12 (60.0) 8 (40.0) 0 (0) 0 (0)	0.471 $\chi^2=3.544$
<b>Anne yaşı</b> 20-25 26-30 31-35 ≥ 36	9 (12.9) 25 (35.7) 23 (32.8) 13 (18.5)	1 (5.0) 8 (40.0) 8 (40.0) 3 (15.0)	0.898 $\chi^2=1.628$
<b>Genel</b>	70 (100)	20 (100)	

\*Ki-Kare

Annelerde bağımlı değişken olarak başlangıç D vitamini düzeyi, bağımsız değişkenler olarak ise güneşlenme durumu, annenin kapalılık durumu, annenin eğitim durumu ve evin güneş görme durumu alınarak çoklu regresyon analizi yapıldı. Bağımsız değişkenlerden annenin kapalılık durumu ile annenin D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı (p:0.008). Annelerde D vitamini düzeyi ile regresyon analizi değerlendirmesi Tablo 5.3.3’de verilmiştir.

**Tablo 5.3.3** Annelerde başlangıçtaki D vitamini düzeyini etkileyen faktörler (regresyon analizi)

	Standart olmayan		Standart	t	p
	katsayı	Standart	katsayı		
	B	hata	Beta		
<b>Güneşlenme</b>	4.849	3.064	0.238	1.583	0.117
<b>Anne kapalılık durumu</b>	-5.369	1.964	-0.314	-2.732	0.008
<b>Anne eğitim durumu</b>	-1.302	1.018	-0.190	-1.279	0.204
<b>Evin güneş görme durumu</b>	-0.283	3.563	-0.009	-0.079	0.937

Tablo 5.3.4 ve 5.3.5'te görüldüğü gibi çalışma ve kontrol grubu annelerinin başlangıç D vitamini düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 5.3.4** Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.

GRUPLAR		p değeri
Çalışma grubu Ort±SD (ng/ml) (n:46)	Kontrol grubu Ort±SD (ng/ml) (n:44)	
12.7±8.6 (2.7-38.6)	14.4±8.6 (2.0-34.1)	0.356

\*Independent t testi

**Tablo 5.3.5** Annelerin başlangıç D vitamini düzey aralıklarının çalışma ve kontrol grubuna göre dağılımı.

Başlangıç D vitamini düzeyi (ng/ml)	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu n:46 (%)	Kontrol grubu n:44 (%)	
< 12	28 (60.9)	22 (50.0)	0.584
12-19.99	9 (19.6)	11 (25.0)	
≥ 20	9 (19.6)	11 (25.0)	

\*Ki-Kare testi

Araştırmamızdaki annelerin %77.8'inde (n:70), çalışma grubu annelerinin %80.4'ü (n:37) ile kontrol grubu annelerinin %75'inin (n:33) D vitamini düzeyi normalin (<20 ng/ml) altında idi.

Toplam 6 ay boyunca düzenli olarak D vitamini alan ve çalışma grubunu oluşturan annelerin 6. aydaki D vitamini düzeyi ortalaması 13.1±8.8 ng/ml bulundu. Bu süre içinde hiç D vitamini almayan ve kontrol grubunu oluşturan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 10.9 ± 6.6 ng/ml bulundu. Çalışma ve kontrol grubu annelerinin 6. ay D vitamini düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.188$ ).

Çalışma ve kontrol grubu annelerinin 6. ay D vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırmaları Tablo 5.3.6’da verilmiştir.

**Tablo 5.3.6** Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin 6. ay D vitamini düzeyi ortalamaları.

GRUPLAR		p değeri
Çalışma grubu Ort±SD (ng/ml) (n:46)	Kontrol grubu Ort±SD (ng/ml) (n:44)	
13.1±8.8 (1.6-40.9)	10.9±6.6 (2.4-41.3)	0.188

\*Independent t testi

Çalışma ve kontrol grubu annelerinin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımları Tablo 5.3.7’de görüldüğü gibi benzer bulunmuştur (p=0.119). Kontrol grubunda D vitamini düzeyi 12 ng/ml’nin altında olanların oranı yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

**Tablo 5.3.7** Çalışma ve kontrol grubu annelerinin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımları

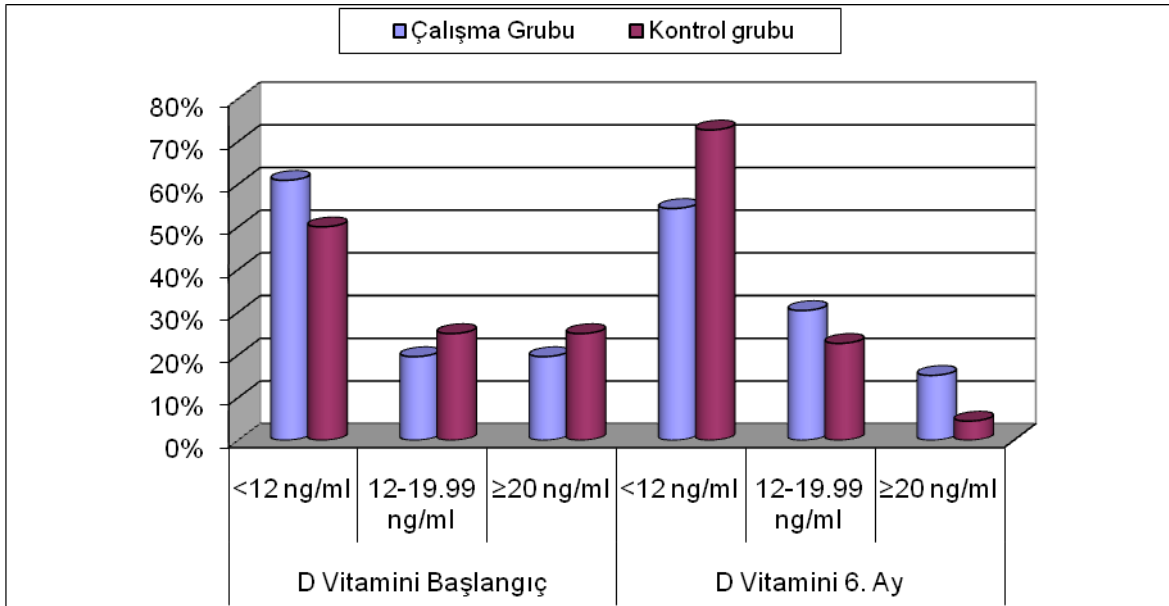
6. ay D vitamini düzeyi (ng/ml)	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu n:46 (%)	Kontrol grubu n:44 (%)	
< 12	25 (54.3)	32 (72.7)	0.119
12-19.99	14 (30.4)	10 (22.7)	
≥ 20	7 (15.2)	2 (4.5)	

\*Ki-Kare

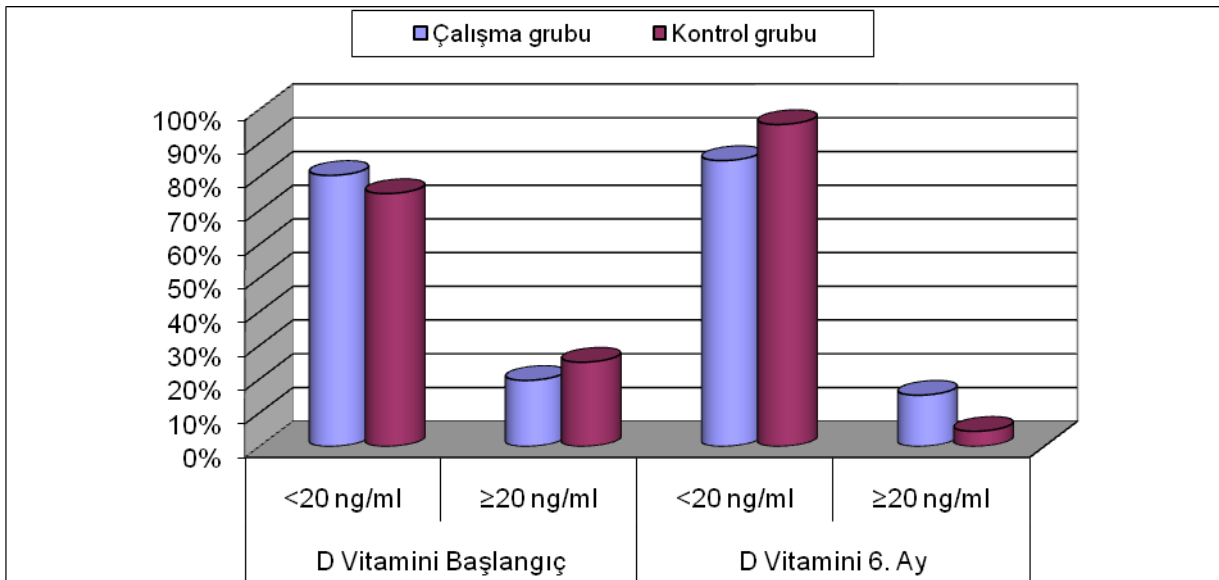
Çalışma grubu annelerinin %15.2’si (n:7), kontrol grubu annelerinin %4.5’inin (n:2) D vitamini düzeyi normal bulundu.

Çalışma ve kontrol grubu annelerinin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeyi dağılımlarının grafiği Şekil 5.3.1 ve Şekil 5.3.2’de verilmiştir.

**Şekil 5.3.1** Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeylerinin dağılımları

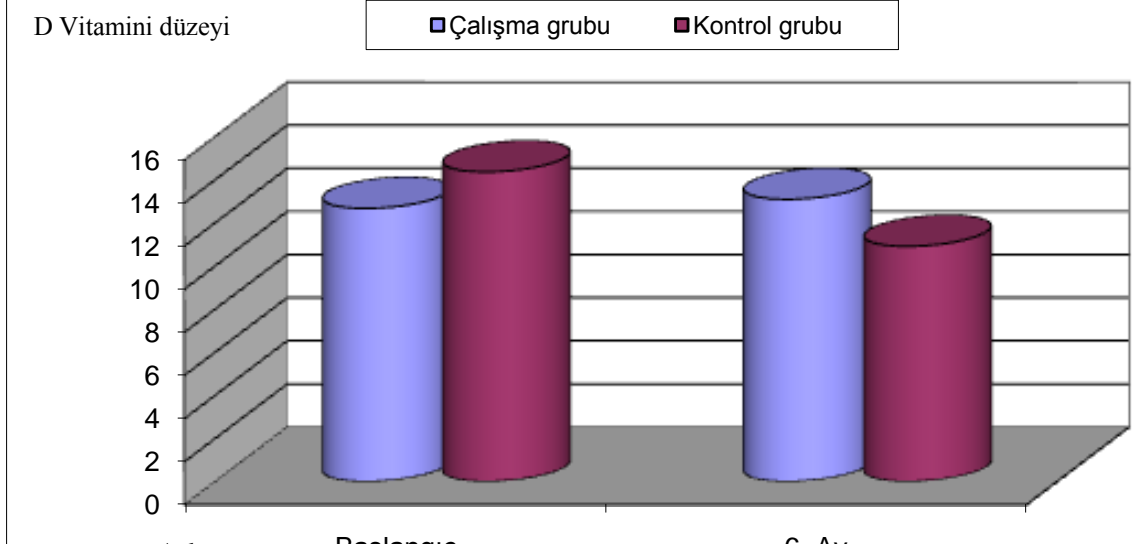


**Şekil 5.3.2** Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeylerinin dağılımları



Çalışma ve kontrol grubu annelerinin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzeyi ortalamalarının grafiği Şekil 5.3.3'te verilmiştir.

**Şekil 5.3.3** Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin başlangıç ve 6. ay ortalama D vitamini düzeyleri



Kontrol grubu annelerinin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzey farkı ortalaması, çalışma grubu annelerinin başlangıç ve 6. ay D vitamini düzey farkı ortalamasından istatistiksel olarak **anlamli derecede düşük bulunmuştur (p=0.034)**. Bu durum araştırmamızda D vitamini alan grupta kan D vitamini düzeyinin daha belirgin arttığını, kontrol grubunda ise aksine düştüğünü göstermektedir. Annelerde 6 ay içinde D vitamini düzeyi değişim farkı ortalamaları Tablo 5.3.8'de verilmiştir.

**Tablo 5.3.8** Annelerde ilk 6 ayda D vitamini düzeyi değişiminin değerlendirilmesi

Başlangıç-6.ay Δ 25(OH)D düzeyi	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu (n:46)	Kontrol grubu (n:44)	
Ort ±SD (ng/ml)	0.41±9.86	-3.44±10.19	<b>0.034</b>

\*Mann-Whitney U Testi

## 5.4 Çocukların D Vitamini düzeyleri

Çalışma ve kontrol grubu çocuklarının D vitamini düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.821$ ). Çocuklarda D vitamini düzeyi ortalamalarına göre karşılaştırmaları Tablo 5.4.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.4.1** Çocuklarda D vitamini düzeyi ortalamalarının karşılaştırmaları

GRUPLAR		p değeri
Çalışma grubu Ort±SD (ng/ml) (n:46)	Kontrol grubu Ort±SD (ng/ml) (n:44)	
35.6±16.3 (3.65-70.8)	34.6±21.4 (3.05-88.1)	0.821

Tablo 5.4.2’de görüldüğü gibi çalışma grubu çocuklarının D vitamini düzeyleri, kontrol grubu çocuklarının D vitamini düzeylerinden daha yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Çocuklarda D vitamini düzeylerinin annelerinin 6. ay D vitamini düzeylerine göre dağılım grafiği Şekil 5.4.1’te verilmiştir. Çocuklarda D vitamini düzeyini etkileyen bir faktör belirlenemedi.

**Tablo 5.4.2** Çocukların D vitamini düzeylerinin karşılaştırmaları

Çocuklarda D vitamini düzeyi (ng/ml)	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu n:46 (%)	Kontrol grubu n:44 (%)	
< 12	6 (13.0)	9 (20.5)	0.380 $\chi^2=1.933$
12-19.99	2 (4.4)	4 (9.1)	
≥ 20	38 (82.6)	31 (70.4)	

\*Ki-Kare Testi

Araştırmaya katılan çocukların D vitamini ortalamalarının çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi Tablo 5.4.3’te verilmiştir.



**Tablo 5.4.3** Çocukların ortalama D vitamini düzeylerinin çeşitli faktörlere göre değerlendirilmesi

Özellikler (n)	Çocukların D vitamini düzeyi ortalamaları±SD (ng/ml) (en alt-en üst)	p değeri
<b>Annelerin başlangıç D vitamini düzeyleri</b> <12 ng/ml (50) 12.0-19.9 ng/ml (20) ≥20 ng/ml (20)	38.4±16.4 (3.6-85.4) 30.9±20.4 (3.1-70.0) 31.0±22.2 (4.3-88.1)	0.173
<b>Annelerin 6.ay D vitamini düzeyleri</b> <12 ng/ml (57) 12.0-19.9 ng/ml (24) ≥20 ng/ml (9)	36.8±16.3 (3.1-85.4) 34.5±24.0 (4.3-88.1) 26.1±17.8 (3.7-48.7)	0.282
<b>Anneye D vitamini desteği yapılması</b> Evet (46) Hayır (44)	35.6±16.3 (3.7-70.8) 34.6±21.4 (3.1-88.1)	0.497
<b>Haftalık güneşlenme süresi</b> 1-2 gün (18) ≥ 3 gün (72)	40.8±16.4 (7.7-85.4) 33.7±19.4 (3.1-88.1)	0.095
<b>Evin güneş görme durumu</b> Evet (82) Hayır (8)	35.1±19.5 (3.1-88.1) 35.6±9.9 (22.0-54.2)	0.060
<b>Ailenin gelir düzeyi</b> < 1000 TL (5) 1000-1999 TL (29) ≥ 2000 TL (56)	46.2±25.0 (22.0-84.4) 38.1±15.1 (3.6-70) 32.7±19.7 (3.1-88.1)	0.176
<b>Anne çalışma durumu</b> Çalışıyor (40) Çalışmıyor (50)	32.7±21.1 (3.1-88.1) 37.1±16.8 (3.6-85.4)	0.300
<b>Annenin giyim durumu</b> Açık (48) Kapalı (42)	32.8±21.8 (3.1-88.1) 37.7±14.6 (3.6-85.4)	<b>0.041</b>
<b>Anne eğitim durumu</b> İlköğretim (27) Lise ve üzeri (63)	37.2±15.8 (4.3-85.4) 35.2±17.3 (3.1-88.1)	0.098
<b>Annenin gebelik sayısı</b> 1 (47) 2 (32) 3 (7) 4 (4)	35.0±18.5 (3.1-88.1) 33.6±21.5 (3.6-75.4) 41.8±12.1 (22.0-60.3) 31.6±18.9 (26.2-36.9)	0.709
<b>Anne yaşı</b> 20-25 (10) 26-30 (33) 31-35 (31) ≥ 36 (16)	30.8±13.3 (3.7-46.7) 35.7±20.2 (4.3-88.1) 34.9±19.0 (3.1-75.4) 37.7±19.1 (3.7-70.0)	0.942

\*Independent t Testi, Kruskal Wallis testi,

Çocuklarda bağımlı değişken olarak D vitamini düzeyi, bağımsız değişkenler olarak ise anneye D vitamini desteği, güneşlenme durumu, annenin kapalılık durumu ve annenin eğitim durumu alınarak regresyon analizi yapıldı. D vitamini düzeyi ile bu değişkenler arasında ilişki saptanmadı (Tablo 5.4.4).

**Tablo 5.4.4** Bazı faktörlerin çocukların D vitamini düzeyine etkisi (regresyon analizi)

	Standart olmayan katsayı		Standart katsayı	t	p
	B	Standart hata	Beta		
<b>Anneye D vitamini desteği verilmesi</b>	-1.451	4.089	-0.039	-0.355	0.724
<b>Güneşlenme</b>	-3.328	6.814	-0.074	-0.488	0.627
<b>Anne kapalılık durumu</b>	2.804	4.576	0.075	0.613	0.542
<b>Anne eğitim durumu</b>	-0.546	2.477	-0.036	-0.225	0.823
<b>6.ay anne D vitamini düzeyi</b>	-0.372	0.272	-0.154	-1.369	0.175

Annelerin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımlarına göre çocukların D vitamini düzeyi ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5.4.5).

**Tablo 5.4.5** Annelerin 6.ay D vitamini düzey dağılımlarına göre çocukların D vitamini düzeyi ortalamaları

Annelerde 6.ay D vitamini düzeyi (ng/ml)	Çocukların D vitamini düzeyi ortalaması (Ort±SD)	p değeri
< 12 (n:58)	36.9±16.2	0.274
12-19.99 (n:23)	34.1±24.5	
≥ 20 (n:9)	26.1±17.8	

\*Kruskal-Wallis Testi

Araştırmaya katılan çocukların D vitamini düzeyi dağılımları annelerin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımlarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (Tablo5.4.6).

**Tablo 5.4.6** Çocukların D vitamini düzeyi dağılımlarının annelerin 6.ay D vitamini düzeyi dağılımlarının karşılaştırılması

Annelerin 6.ay D vitamini düzeyi (ng/ml)	Çocuk D vitamini Düzeyi (ng/ml)			p değeri
	< 12	12-19.99	≥ 20	
< 12 n(%)	5 (33.3)	5 (71.4)	48 (70.6)	0.088 $\chi^2=8.098$
12-19.99 n(%)	7 (46.7)	1 (14.3)	15 (22.1)	
≥ 20 n(%)	3 (20.0)	1 (14.3)	5 (7.4)	
<b>Toplam</b> n(%)	15 (100.0)	7 (100.0)	68 (100.0)	

\*Ki-Kare testi

Çalışma ve kontrol grubu çocuklarının 6. ay tartı, boy, baş çevresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Çocukların 6. ay tartı, boy, baş çevresi ortalamalarının değerlendirilmesi Tablo 5.4.7'de verilmiştir.

**Tablo 5.4.7** Çocukların 6. ay tartı, boy, baş çevresi ortalamalarının değerlendirilmesi

	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu (n:46)	Kontrol grubu (n:44)	
<b>Tartı (gr)</b> ( ortalama±SD)	8002±796	7948±1133	0.796
<b>Boy (cm)</b> ( ortalama±SD)	68.4±5.3	68.6±2.8	0.808
<b>BÇ (cm)</b> ( ortalama±SD)	43.3±1.4	43.2±1.5	0.883

\*Independent t testi

Çalışma ve kontrol grubu çocuklarının doğum ve 6. ay tartı, boy, baş çevresi değişim ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Çocuklarda ilk 6 aydaki büyüme parametrelerindeki artışın değerlendirilmesi Tablo 5.4.8'de verilmiştir.

**Tablo 5.4.8** Çocuklarda ilk 6 aydaki büyüme parametrelerindeki artışın değerlendirilmesi

Doğum - 6.ay değişim	GRUPLAR		p değeri
	Çalışma grubu (n:46)	Kontrol grubu (n:44)	
<b>Δ Tartı (gr)</b> ( ortalama±SD)	4480±760	4345±1107	0.178
<b>Δ Boy (cm)</b> ( ortalama±SD)	16.9±5.6	17.2±3.0	0.768
<b>Δ BÇ (cm)</b> ( ortalama±SD)	8.2±1.5	7.85±1.8	0.370

\*Independent t testi

## 6.TARTIŞMA

Araştırmamız ilk dört ay tek başına anne sütü ile beslenen sağlıklı süt çocuklarında D vitamini düzeyi konusunda ülkemizde yapılmış nadir çalışmalardan biridir. Raşitizm ülkemiz için önemli sorunlardan birisi olup D vitamini eksikliğine ya da D vitamini metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir. Araştırmamızdaki çocukların (n:90) D vitamini düzeyi ortalaması  $35.2 \pm 17.9$  ng/ml bulundu. Çocukların %16.7'inde D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin, % 23.3'ünde 20 ng/ml'nin altında saptandı. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü 2005 verilerine göre 0-3 yaş arası çocuklar arasında 25 (OH) D vitamini düzeyi  $<10$  ng/ml olanların oranı % 1.67-19 arasında değişmektedir (47, 110). Andıran ve ark. (9) Ankara'da 2002 yılı sonbahar aylarında (n:54) doğan bebeklerin yenidoğan dönemindeki D vitamini düzeyi ortalamasını  $7.5 \pm 3.2$  ng/ml saptamış ve bu çocukların % 80'inde D vitamini düzeyini 10 ng/ml'in altında bildirmişlerdir. Ergur AT ve ark. (38) Ankara'da 2003-2005 yılları arasında yenidoğanların (n:174) % 32.9'unda D vitamini düzeyini 11 ng/ml'nin altında, % 64.3'ünde 11-25 ng/ml aralığında saptarken sadece % 2.9'unda 25 ng/ml'in üstünde saptamışlardır.

D vitamini eksikliği dünyadaki birçok ülkede de önemli bir sorundur. Sachan A. ve ark. (100) Hindistan'da 2002 yılı sonbahar aylarında (n:207) RİA yöntemiyle D vitamini düzeylerini incelemiş, yenidoğan çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını  $8.4 \pm 5.7$  ng/ml olarak saptamış ve bunların % 95.7'inde D vitamini düzeyini 20 ng/ml'nin altında bildirmişlerdir. Dawodu A ve ark. (34) Birleşik Arap Emirlikleri'nde (BAE) 2003 yaz döneminde 6 haftalık çocukların (n:90) D vitamini düzey ortalamasını  $4.6 \pm 2.3$  ng/ml saptamış ve % 82'sinde D vitamini düzeyini  $< 10$  ng/ml olarak bildirmişlerdir. Araştırmada BAE'de 2003 yılında çocuklara D vitamini takviyesi yapılmamasının çocuklarda yüksek oranda D vitamini eksikliğine yol açtığı belirtilmiştir. Seth A ve ark. (102) Hindistan'da yaşları 2-24 hafta arasında değişen çocukların (n:180) D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.6 \pm 8.3$  ng/ml saptamış ve çocukların % 43.2'sinde D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmamızda çalışma grubu (n:46) çocuklarının D vitamini düzeyi sonuçları T.C Sağlık Bakanlığı verileri ile uyumlu bulunurken (%13), kontrol grubundaki çocuklarda (n:44) D vitamini eksikliği daha yüksek bulundu (%20.5). Çalışma grubundaki çocuklarda D vitamini eksikliğinin kontrol grubundaki çocuklara göre daha az olması, çalışma grubundaki annelerin düzenli olarak günde 400 U D vitamini almalarına bağlı olduğunu düşündürdü.

İlk 6 ayda sadece anne sütü alan çocuklardaki D vitamini düzeyleri anne D vitamini düzeylerinden büyük oranda etkilendiği belirtilmektedir (48, 89). Ancak araştırmamızda bu sonucu destekleyen bir bulgu yoktur.

Nutrisyonel raşitizm en sık 4 ay-3 yaş arasında görülmesine karşın, annede D vitamini eksikliği olduğunda daha erken aylarda da ortaya çıkabilmektedir (89). Bu nedenle anne D vitamini düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar yapılmış ve annelerde % 80'lere varan oranlarda D vitamini eksikliği olduğu görülmüştür (9, 91). Araştırmamıza katılan annelerin tamamı hamilelik döneminde multivitamin aldıklarını bildirmelerine rağmen (n:90) başlangıç D vitamini düzey ortalamaları  $13.5 \pm 8.6$  ng/ml saptandı. Annelerin % 55.6'ında başlangıç D vitamini düzeyi 12 ng/ml altında, sadece % 22.2'inde D vitamini düzeyi 20 ng/ml üzerinde belirlendi. Bu sonuçlar ülkemizde yapılan diğer araştırmalarınki ile benzerdir. Ergur AT ve ark. (38) Ankara'da 2003-2005 yılları arasında, doğum sonrası annelerin D vitamini düzeylerini incelemiş; annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $13.2 \pm 7.3$  ng/ml saptamış ve annelerin % 27'sinde D vitamini düzeyini 11 ng/ml'nin altında, % 54.3'ünde 11-25 ng/ml aralığında saptamışken sadece %18.6'sında 25 ng/ml'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Pehlivan İ ve ark. (91) Kocaeli bölgesinde 2000 yılı bahar döneminde üçüncü trimesterdeki gebelerin (n:78) D vitamini düzeyi ortalamasını  $7.0 \pm 4.1$  ng/ml saptamış ve gebelerin %79.5'inin D vitamini düzeyini 10 ng/ml'nin altında, %94.8'inde 16 ng/ml'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Andıran ve ark. (9) Ankara'da 2002 yılı sonbahar aylarında (n:54) yaptıkları araştırmalarında doğum sonrası annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.6 \pm 4.2$  ng/ml saptamış ve annelerin %85'inde D vitamini düzeyini  $< 16$  ng/ml, % 46'sında ise  $< 10$  ng/ml olarak bildirmişlerdir. Halıcıoğlu O ve ark. (45) İzmir'de 2008 bahar aylarında yaptıkları araştırmalarında doğum sonrası annelerin (n:258) D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.5 \pm 5.4$  ng/ml saptamış ve annelerin %90'ında (n:233) D vitamini düzeyinin  $< 20$  ng/ml, %50'inde (n:130)  $< 10$  ng/ml saptandığını rapor etmişlerdir. Hamilelik döneminde multivitamin kullanan annelerin D vitamini düzeyinin kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Dawodu A ve ark. (34) 2003 yaz döneminde BAE'nde (n:90) annelerin D vitamini düzey ortalamasını  $8.6 \pm 5.4$  ng/ml saptamış ve annelerin % 61'inde D vitamini düzeyini 10 ng/ml'nin altında bildirmişlerdir. Challa A ve ark. (27) Yunanistan'da doğum sonrası annelerin (n:66) D vitamini düzey ortalamasını yaz aylarında  $12.9 \pm 1.3$  ng/ml , kış aylarında ise  $10.8 \pm 1.0$  ng/ml olarak saptamışlardır.

D vitamini düzeyi, ölçüm metoduna göre farklılık gösterebilir. Serum D vitamini ölçümünde ilk kullanılan metod; D vitamini bağlayıcı proteinini (DBP) bağlayan kompetatif

protein bağlama yöntemidir (CPBA). Bu yöntemin avantajı DBP'nin 25(OH) D<sub>2</sub> ve 25(OH) D<sub>3</sub>'ü eşit olarak tanınması, dezavantajı ise ölçümde 24-25(OH)D<sub>2</sub>, 24-25 (OH)D<sub>3</sub>, 23 lakton gibi polar D vitamini metabolitlerini de kapsaması, inkübasyon süresinin 10 gün gibi uzun olmasıdır. Daha sonra geliştirilen kromatografik CPBA yöntemleri bu süreyi kısaltmıştır. HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yönteminde UV absorpsiyon yöntemiyle ölçüm yapılmaktadır. Avantajı; interferans yapan lipit ve D vitamini metabolitlerini uzaklaştırarak 25(OH) D<sub>2</sub> ve 25(OH) D<sub>3</sub>'ü ölçmesi, dezavantajı ise; iyi bir donanım ve deneyim gerektiren ekibe ihtiyaç göstermesidir. RIA (Radioimmünassay) yöntemi 25(OH) D<sub>2</sub> ve 25(OH) D<sub>3</sub>'e spesifik antikorlar kullanılarak yapılır. Fakat bunun için örneğin saflaştırılması gerekir. Serum 25(OH) D<sub>2</sub> ve 25(OH) D<sub>3</sub> düzeylerini eşit olarak tanır. Diğer D vitamini metabolitlerini de ölçmesi nedeniyle 25(OH) D vitamini düzeyini %10-20 daha yüksek göstermesi dezavantajlarındandır. ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) yöntemiyle 25(OH) D vitamini düzeyi ölçümünde, D vitamininin diğer metabolitlerinin de ölçülmesi dezavantaj olmakla birlikte, kolay uygulanabilir olması ve hazır ticari kitlerinin olması avantajlarıdır. LC-MS (Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy) son zamanlarda kullanılan 25(OH) D<sub>2</sub> ve 25(OH) D<sub>3</sub>'ü kantitatif olarak ölçen bir yöntemdir. Fakat zor uygulanabilirliği ve pahalı olması dezavantajıdır (62). Araştırmamızda en hassas analizlerden biri olan HPLC yöntemi kullanılmıştır.

Annelerde D vitamini eksikliği; güneş ışığına yeterli miktarda maruz kalmamaya, D vitamini desteği yapılmamasına, hayatın büyük bölümünü hava kirliliği olan kentlerde ve ev içinde geçirmeye, kış aylarında yüksek enlemlerde yaşamaya ve D vitamini metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak gelişebilir. Pehlivan İ ve ark. (91) Kocaeli bölgesinde 2000 yılı bahar döneminde üçüncü trimesterdeki (n:78) gebelerde D vitamini düzeyi ve etkili faktörleri incelemişler. Günde bir saatten az güneşe çıkan gebelerin (n:37) D vitamini düzeyi ortalamasını 7.1±4.6 ng/ml, günde en az bir saat güneşe çıkan gebelerin (n:41) D vitamini düzeyi ortalamasını ise 7.2±4.8 ng/ml saptamışlardır. Aynı araştırmada her iki grubun D vitamini düzeylerinin benzer olması, gebelik zamanının büyük bir kısmının kış aylarına denk gelmesine ve D vitamini düzeyini etkileyen diğer faktörlerdeki farklılıklara (gebelikte D vitamini takviyesi, sosyokültürel farklılık, kapalı giyim tarzı vs.) bağlı olabileceği belirtilmiştir. Sachan A. ve ark. (100) Hindistan'da 2002 yılı sonbaharında anne ve çocuklarda (n:207) güneş ışığına maruziyetin 25 (OH) D vitamini düzeyini anlamlı derecede etkilemediğini bildirmişlerdir. Araştırmamızda haftada üç günden az güneş ışığına maruz kalan annelerin (n:18) başlangıç D vitamini düzey ortalaması 9.4±4.6 ng/ml, haftada üç

günden fazla güneşe maruz kalan annelerin (n:72) başlangıç D vitamini düzey ortalaması ise  $14.6 \pm 9.1$  ng/ml idi. Araştırmamıza katılan anneler arasında haftada üç günden fazla güneşe maruziyetin D vitamini düzeyini anlamlı derecede arttırdığı saptandı ( $p=0.02$ ). Ancak çoklu regresyon analizinde bu etki istatistiksel açıdan anlamlılığını yitirdi.

Hatun Ş ve ark. (49) 2003 yılı kış sonunda (n:89) 13-17 yaş grubu lise öğrencilerinde kapalı giyinenlerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.27 \pm 5.02$  ng/ml, açık giyinenlerinkini ise  $22.73 \pm 11.75$  ng/ml ( $p<0.05$ ) saptamışlardır. Mukamel ve ark. (85) İsrail’de 2001 yılı yaz sonu döneminde (n:341) doğumdan 48-72 saat sonra annelerin D vitamini düzeylerini incelemişler. Annelerin hamilelikleri boyunca 400 U/gün D vitamini takviyesi almasına, İsrail’in güneşli bir ülke olmasına ve araştırmanın yaz aylarının sonunda yapılmış olmasına rağmen Ortodoks annelerin D vitamini düzeyi ortalamasının  $13.5 \pm 7.5$  ng/ml, Ortodoks olmayan annelerin D vitamini düzeyi ortalamasının  $18.6 \pm 9.6$  ng/ml olduğunu ve Ortodoks annelerin % 32.7’si ile ortodoks olmayan annelerin %13’ünde D vitamini düzeyinin 10 ng/ml’nin altında olduğunu rapor etmişlerdir. Ortodoks grubunu oluşturan annelerin D vitamini düzeyinin düşük olmasını; kapalı giyinmelerinden ve bundan dolayı güneşe maruziyetlerinin az olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Alagöl F ve ark. (7) 14-44 yaş arasındaki kadınları (n:48), yaz aylarında giyim durumuna göre açık giyinenler, sadece elleri ve yüzleri güneş görenler ile elleri ve yüzleri de örtünenler olmak üzere üç gruba ayırmışlar. Birinci grubun D vitamini düzeyi ortalamasını  $22.4 \pm 16.5$  ng/ml, ikinci grubun D vitamini ortalamasını  $12.8 \pm 9.8$  ng/ml ve üçüncü grubun D vitamini düzeyi ortalamasının  $3.6 \pm 2.3$  ng/ml olarak tespit etmişlerdir. Birinci grubun sadece % 44’ünde D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında iken üçüncü grubun %100’ünde D vitamini düzeyinin 20 ng/ml’nin altında olduğunu ve bu derece belirgin farklılığın kapalı giyime bağlı olarak güneşe maruziyetin az olmasından kaynaklandığını rapor etmişlerdir. Halıcıoğlu O ve ark. (45) İzmir’de 2008 yılı bahar aylarında doğum sonrası annelerin (n:258) D vitamini düzeylerini ve etkili faktörler inceledikleri araştırmalarında başı kapalı annelerin ve çocuklarının D vitamini düzeyinin başı açık olan anne ve çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadıklarını rapor etmişlerdir. Maghbooli Z ve ark. (77) İran’da (n:552) doğum sonrası annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.1 \pm 8.7$  ng/ml olarak bulmuşlar ve annelerin % 66.8’inde D vitamini düzeyinin 14 ng/ml’nin altında olduğunu saptamışlardır. Araştırmaya katılan annelerin yaklaşık yarısının D vitamini takviyesi almasına rağmen D vitamini düzeyinin bu kadar düşük olmasının altında yatan en büyük nedeni olarak annelerin kapalı olması ve güneşe maruziyetlerinin çok az olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Pehlivan İ ve ark. (91)



Kocaeli bölgesinde 2000 yılı bahar döneminde üçüncü trimesterdeki (n:78) gebelerde D vitamini düzeylerini incelemişler. Gebeleri giyim durumlarına göre; sadece yüzleri açıkta kalacak şekilde giyinenler (n:4), başörtülü ama yüzleri ve elleri açık giyinenler (n:49) ve açık giyinenler (n:25) olmak üzere üç gruba ayırmışlar. Birinci ve ikinci grubun ortalama D vitamini düzeyinin üçüncü gruba göre anlamlı derecede düşük saptandığını bildirmişlerdir. Araştırmamızda annelerin giyimleri başı açık (n:48) ya da kapalı olarak sınıflandırıldı ve başı kapalı (n:42) annelerin D vitamini düzeylerinin istatistiksel açıdan belirgin düşük olduğu belirlendi. Araştırmamıza katılan annelerin başlangıç D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında, D vitamininin normal düzeyleri için ( $\geq 20$  ng/ml) annelerin başlarının açık olmasının istatistiksel açıdan anlamlı bir faktör olduğu saptandı (**p=0.029**).

Andıran ve ark. (9) Ankara'da 2002 yılı sonbahar aylarında (n:54) doğum sonrası annelerin D vitamini düzeylerini ve etkili faktörleri değerlendirmişler ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan annelerde D vitamini düzeyi ortalamasının sosyoekonomik durumu yüksek olanlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Sachan ve ark. (100) Hindistan'da 2002 yılı sonbaharında annelerin (n:207) doğum sonrası D vitamini düzeylerini değerlendirmişler ve sosyoekonomik durumu kötü olan annelerin % 85'inde D vitamini düzeyinin 22 ng/ml'nin altında olduğunu rapor etmişlerdir. Pehlivan İ ve ark. (91) Kocaeli bölgesinde 2000 yılı bahar döneminde üçüncü trimesterdeki (n:78) gebelerde D vitamini düzeyi ve etkili faktörlerini araştırdıkları çalışmalarında, sosyoekonomik düzeyi düşük olan grup ile yüksek olan grubun ortalama D vitamini düzeylerini benzer bulmuşlardır (sırayla  $6.84 \pm 4.16$  ng/ml,  $7.44 \pm 3.72$  ng/ml). Araştırmamızda da Pehlivan İ ve ark.'ın sonuçlarına benzer şekilde sosyoekonomik düzeyin düşük olması ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sosyoekonomik durumu düşük olan annelerin başlangıç D vitamini düzeyi ortalamasını  $8.1 \pm 2.1$  ng/ml, sosyoekonomik durumu yüksek olan annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $14.8 \pm 9.7$  ng/ml saptadık (p=0.128). Ancak aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Pehlivan İ ve ark. (91) okuma-yazma bilmeyen ya da ilkokul mezunu olan gebelerin D vitamini düzeyinin, lise ve üzeri mezunu olan gebelere göre anlamlı derecede düşük saptandığını rapor etmişlerdir (p=0.042). Andıran ve ark.(9) Ankara'da doğum sonrası annelerin (n:54) D vitamini düzeyleri ve etkili faktörleri değerlendirdiklerinde annenin eğitimsiz olmasının D vitamini eksikliğine neden olan önemli faktörlerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Ergur AT ve ark. (38) Ankara'da 2003-2005 yılları arasında doğum sonrası annelerin (n:174) D vitamini düzeylerini incelemişler ve annelerin eğitim durumu ile D vitamini düzeyi arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Araştırmamıza katılan annelerden

lise ve üzeri mezun olanların başlangıç D vitamini düzeyi ortalaması  $14.2 \pm 8.9$  ng/ml, ilköğretim mezunu olan annelerin başlangıç D vitamini düzeyi ortalaması  $11.8 \pm 7.7$  ng/ml saptandı. Bizim araştırmamızda da Ergur AT ve ark.'ın sonuçlarına benzer şekilde eğitim durumu ile annelerin D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak eğitilmiş annelerin D vitamini düzeyleri daha yüksek bulundu.

Pehlivan İ ve ark. (91) araştırmalarında annenin gebelik sayısı ile annenin D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadığını rapor etmişlerdir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı (*International Osteoporosis Foundation- IOF*) tarafından Ortadoğu ve Afrika'da D vitamini durumu için yapılan araştırmada gebelik sayısı ile D vitamini düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (98). Araştırmamızda bir defa gebe kalan annelerin başlangıç D vitamini düzeyi ortalaması  $14.0 \pm 8.7$  ng/ml, iki defa gebe kalanların  $13.9 \pm 9.6$  ng/ml, üç veya daha fazla gebe kalanların ortalaması  $9.9 \pm 2.5$  ng/ml olarak tespit edildi. Araştırmamıza katılan annelerden iki ve daha fazla doğum yapanların % 95.3'ünde doğumlar arası süre 2 yıldan uzundu. Araştırmamızda gebelik sayısı ve doğumlar arası süre ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Araştırmamızda Pehlivan İ ve ark.'ı (91) ile Erol M ve ark.'ın (39) sonuçlarına benzer şekilde anne yaşı ile anne D vitamini düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Ayrıca evde yaşayan kişi sayısı, annenin çalışma durumu ve evin güneş görme durumu ile annelerin başlangıç D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Tablo 6.1'de ülkemizde ve yurt dışında annelerin D vitamini düzeyi konusunda yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Araştırmamızda annelerin başlangıç kanları Mayıs ve Ekim ayları arasında toplanmıştır. Dolayısı ile hem kış hem de yaz aylarını yansıttığını düşünebiliriz. Başlangıçta toplam 90 annenin kan D vitamini düzeyine bakılmış ve ortalama  $13.5 \pm 8.6$  ng/ml olarak belirlenmiştir. Bu değer Ankara'da yapılan çalışma sonuçları ile benzerdir (38).

**Tablo 6.1** Annelerde D vitamini konusunda yapılan çeşitli araştırmaların özellikleri ve sonuçları

<b>Çalışmalar</b>	<b>Yıl</b>	<b>Yer</b>	<b>Zaman</b>	<b>n</b>	<b>25(OH)D (ng/dl) Ortalama ± SD</b>	<b>25(OH) D vitamini ölçüm yöntemi</b>
<b>Agarwal N.(4)</b>	2010	Hindistan	Kış	97	9.4±6.2	RİA
<b>Ergur AT(38)</b>	2005	Ankara	Tüm yıl	174	13.2±7.3	HPLC
<b>Erol M(39)</b>	2005	İstanbul	2005	44	11.1±3.80	RİA
<b>Sachan ark(100)</b>	2005	Hindistan	Tüm yıl	207	14.0±9.3	RİA
<b>Dawodu ark(34)</b>	2003	BAE	Yaz	90	8.6±5.4	RİA
<b>Maghbooli Z. Ark(77)</b>	2002	İran	Kış	552	11.1±8.7	CPBA
<b>Pehlivan ark(91)</b>	2000	Kocaeli	İlkbahar	78	7.0±4.1	CPBA
<b>Andıran ark(9)</b>	2002	Ankara	Sonbahar	54	11.6±4.2	RİA
<b>Mukamel ark(85) (Ortodoks grup) (Ortodoks olmayan grup)</b>	2001	İsrail	Yaz sonu İlkbahar	156 185	13.5±7.5 18.6±9.6	CPBA

Çocuklarda D vitamini eksikliği; güneşe maruziyetin az olmasına, D vitamini desteği yapılmamasına ve annelerdeki D vitamini yetersizliğine bağlı olarak gelişmektedir. Yaşamın ilk iki ayında bebeklerin D vitamini düzeyleri annelerinki ile paralellik göstermekte olup sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (48). Hatun Ş ve ark. (48) yaşları 32 ile 112 gün arasında değişen erken raşitizm tanısı alan (n:42) çocuklarda D vitamini düzeyi ve etkili faktörleri incelemişler. Çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını  $7.0 \pm 2.0$  ng/ml saptamışlar ve sadece bir çocuğun D vitamini düzeyi 10-20 ng/ml arasında saptarken diğer çocukların tamamında 10 ng/ml'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmaya alınan çocukların hiçbirinin D vitamini desteği almadığı ve sadece anne sütü ile beslendiği belirtilmiştir. Halıcıoğlu O ve ark. (46) İzmir'de bir yıl süre ile sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerde (n:143) D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri incelemişlerdir. Dört ay boyunca düzenli olarak günlük 400 U D vitamini desteği yapılmasına rağmen çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını  $27.4 \pm 11.7$  ng/ml saptamışlardır. Çocukların %28'inde (n:40) D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olduğu bildirilmiştir. Bhalala U ve ark. (14) Hindistan'da üç ay sadece anne sütü ile beslenmiş ve D vitamini takviyesi almamış çocuklarda (n:35) üçüncü ayda bakılan D vitamini düzeyi ortalamasını  $18.2 \pm 9.7$  ng/ml saptamış ve çocukların sadece % 20'sinde D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'in üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmamızda çocukların tamamına 400 U/gün D vitamini takviyesi yapıldı ve çocukların 6. ayda bakılan D vitamini düzeyi ortalaması  $35.2 \pm 17.9$  ng/ml saptanırken çocukların %16.7'inde D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altında ve % 23.3'ünde 20 ng/ml'nin altında idi. Bu durum annelerin D vitaminini düzensiz vermiş olabileceğini ya da önerilen desteğin yeterli olmadığını düşündürmektedir. Araştırmamızdaki çocukların hiçbirisinde fizik muayenede raşitizm bulgusuna rastlanılmamıştır.

Halıcıoğlu O ve ark. (45) İzmir'de 2008 bahar aylarında doğum yapan annelerin ve yenidoğanlarının (n:258) D vitamini düzeylerini incelemişler ve annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.5 \pm 5.4$  ng/ml, yenidoğanların  $11.5 \pm 6.8$  ng/ml saptamışlardır. Ergur AT ve ark. (38) Ankara'da 2003-2005 yılları arasında doğum sonrası anne ve yenidoğanların D vitamini düzeylerini incelemiş; annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $13.2 \pm 7.3$  ng/ml saptamış ve annelerin sadece %18.6'sında D vitamini düzeyinin 25 ng/ml'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada çocukların % 32.9'unda D vitamini düzeyi 11 ng/ml'nin altında, % 64.3'ünde 11-25 ng/ml aralığında sadece % 2.9'unda 25 ng/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Bu sonuçlarla birlikte anne D vitamini düzeyi ile çocuk D vitamini düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Seth A ve ark. (102) yaşları 2-24 hafta arasında

değişen çocuklarla (n:180) eş zamanlı olarak annelerinin D vitamini düzeyini değerlendirmişler ve annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını  $10.9 \pm 5.8$  ng/ml ve çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını  $11.6 \pm 8.3$  ng/ml olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada annelerin % 47.8'i ile çocukların % 43.2'sinde D vitamini düzeyi  $< 10$  ng/ml saptanmış ve annelerinde D vitamini eksikliği olan çocuklarda D vitamini eksikliği gelişme riskinin sağlıklı topluma göre 3.8 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Araştırmamızda annelerin başlangıçtaki ya da 6. aydaki D vitamini düzeyleri ile çocukların 6. aydaki D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Anne D vitamini düzeyi ile çocuk D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmaması, çocukların tamamına 400 U/gün D vitamini desteği yapılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Anne sütündeki D vitamini düzeyinin, annenin aldığı D vitamini desteğine ve güneşe maruziyetine bağlı olarak değiştiği bildirilmektedir (63). Annelerdeki D vitamini yetersizliğinin fetal büyüme ve gelişme, infantil raşitizm, dental enamel hipoplazi, konjenital katarakt gibi iyi bilinen etkileri yanında fetal beyin gelişimi, posnatal baş çevresi ve boy uzamasını da etkilediği ileri sürülmektedir (22). Bu nedenlerden dolayı annelerin D vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Annelerin D vitamini yetersizliği zemininde gelişen raşitizm vakaları yaşamın erken döneminde (ilk üç ayda) daha sık görülmekte, bu dönemde hem PTH cevabının hem de kemik kalsiyum depolarının yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemi sık görülmekte ve hipokalsemiye bağlı kardiyomyopati olguları da bildirilmektedir (48). Hamilelik dönemindeki D vitamini yetersizliğinin organ gelişiminde bozukluklara neden olduğunun anlaşılmasıyla birlikte hamilelik ve doğum sonrasında annelere 400 U/gün ile 2000 U/gün arasında D vitamini takviyesi önerilmektedir (26, 61). Ancak bu konuda henüz fikir birliği sağlayacak bir araştırma sonucu bulunmamaktadır.

Ala-Houhala ve ark. tarafından Finlandiya'da yürütülen bir araştırmada (6) anne ve yenidoğan çocukları (n:49) üç gruba ayrılmış; birinci gruptaki (n:17) annelere 2000 U/gün D vitamini, ikinci gruptaki (n:16) annelere 1000 U/gün D vitamini desteği verilirken üçüncü gruptaki (n:16) annelere D vitamini takviyesi yapılmamış ve bu grupta sadece çocuklara 400 U/gün D vitamini önerilmiştir. Araştırmada birinci ve ikinci gruptaki annelerin çocuklarına D vitamini takviyesi yapılmamıştır. Tüm çocuklar 15 hafta süre ile izlenmişlerdir. Bu süre sonunda birinci ve üçüncü gruptaki çocukların D vitamini düzeyinde, ikinci gruptaki çocukların D vitamini düzeyine göre anlamlı derecede yükselme saptanmıştır.

Hollis BW ve ark. (61) araştırmalarında doğum sonrası birinci ay kontrollerinde anne ve çocukları üç gruba ayırmışlar; birinci gruptaki (n:9) annelere 400 U/gün D<sub>3</sub> vitamini ve 1600 U/gün D<sub>2</sub> vitamini (toplam 2000 U/gün), ikinci gruptaki (n:9) annelere 400 U/gün D<sub>3</sub> vitamini ve 3600 U/gün D<sub>2</sub> vitamini (toplam 4000 U/gün) 3 ay süre ile verilmiş. Birinci gruptaki annelerin sütündeki D vitamini düzeyi 35.5±3.5 U/L' den 69.7±3.0 U/L' ye, çocukların D vitamini düzeyi ortalamasının da 7.9±1.1 ng/ml'den 27.8±3.9 ng/ml'ye yükseldiği saptanmıştır. İkinci gruptaki annelerin sütündeki D vitamini düzeyi 40.4±3.7 U/L'den 134.6±48.3 U/L'ye, çocukların D vitamini düzeyi ortalamasının da 13.4±3.3 ng/ml'den 30.8±5.0 ng/ml'ye yükseldiği bildirilmiştir. Yüksek doz D vitamini verilen annelerde D hipervitaminozuna ait bulgulara rastlanmadığı da rapor edilmiştir.

Wagner CL ve ark. (118) sadece anne sütü ile beslenen çocuklar ve annelerini (n:19) doğum sonrası birinci ayda üç gruba ayırarak; birinci grubun annelerine 6400 U/gün D<sub>3</sub>, ikinci grubun annelerine 400 U/gün D<sub>3</sub> vitamini verirken kontrol grubu annelerine D vitamini takviyesi yapmayarak sadece çocuklarına 300 U/gün D<sub>3</sub> vitamini desteği vermişlerdir. Tüm çocuklar ve anneleri aylık kontrollerle 6 ay izlenmişler. Birinci grubun anne sütü D vitamini düzeyi 82.4 U/L'den 873.5 U/L' e yükseldiği saptanırken; ikinci grubun anne sütü D vitamini düzeyinde yükselme olmadığı belirtilmiştir (45.6-78.6 U/L). Birinci grubun çocuklarının D vitamini düzeyinin 14 ng/ml'den 46 ng/ml'e yükseldiği saptanmış ve kontrol grubu çocuklarının D vitamini düzeyi ile karşılaştırıldığında benzer sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca yüksek doz D vitamini verilen annelerde D hipervitaminozu bulgularına rastlanmadığı da rapor edilmiştir.

Araştırmamızda annelere verilen 400 U/gün D vitamini annelerin D vitamini düzeyi artışında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yarattı. Ancak çocukların D vitamini düzeyi üzerinde belirgin bir etki görülmedi. Bu durum vaka sayısının az olmasından ya da daha yüksek doz D vitamini gereksinimi olmasından kaynaklanabilir. Kontrol grubu seçimlerinin çoğunluğunun yaz sonu yapılmış olmasından da desteğin etkisini azaltabileceği düşünölmüştür. Diğer yandan araştırmamızda annelerin D vitaminini düzenli aldıklarını gösteren objektif bir değerlendirme yapılamamıştır. Araştırmaya alınan vaka sayısının sınırlı olması, ailelerin D vitaminini alma durumu hakkında objektif bilgi alınamaması, güneşlenme zamanı, süresi ve güneşlenen vücut alanı ile ilgili bilgilerin çok subjektif olması gibi nedenlerden dolayı çocuklarda D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerin net olarak değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Araştırmamız anne sütü ile beslenen sağlıklı süt çocuklarında ve annelerinde D vitamini düzeyi konusunda lkemizde yapılan ilk çalışmadır. Literatür taramasında emziren annelerde D vitamini desteği konusunda lkemizde yayınlanmış başka bir araştırmaya rastlamadık. Çalışmamızdaki tüm bebeklere düzenli D vitamini desteği nerilmesine karşın %23.3'ünde D vitamini istenen düzeyde değildi. Bu durum anne sütü ile beslenen sağlıklı süt ocuklarında D vitamini desteği konusunda yeni önerilerin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalar ile emziren annelere ve bebeklerine verilmesi gereken D vitamini dozu da saptanabilir.

## 7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu araştırmada İstanbul Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Sosyal Pediatri Polikliniği'nde Mayıs 2010 – Mart 2011 tarihleri arasında izlenen sağlıklı süt çocuklarının (0-6 aylık) ve annelerinin D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri; annelere verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkileri araştırılmıştır. Araştırmamız bu alanda ölkemizde yapılan ilk çalışma olması özelliğiyle, alanyazına katkıda bulunmaktadır.

Süt çocukluğu döneminde D vitamini eksikliğinin nedenleri arasında annelerdeki D vitamini eksikliği önemli bir yer tutmaktadır. Bu nedenle tüm çocuklara D vitamini desteği yapılırsa bile annelerinde D vitamini eksikliği olan ve sadece anne sütü ile beslenen çocukların D vitamini eksikliği riski taşıdığı unutulmamalıdır.

Araştırmamıza katılan annelerin tamamının hamilelik sürecinde multivitamin aldıklarını belirtmelerine rağmen doğumdan sonraki bir ay içinde sadece %22.2'sinde D vitamininin normal düzeylerde olması ve araştırma sonunda kontrol grubundaki annelerin D vitamini düzeylerinin daha da düşük seviyelere inmesi annelerin hamilelik sürecinde ve emzicilik döneminde daha yüksek dozlarda D vitaminine gereksinimleri olduğunu göstermektedir.

Araştırmamızda çalışma grubunu oluşturan annelerin çocuklarının D vitamini düzeylerinin, kontrol grubundakilerine göre yüksek bulunmasına karşın aralarında anlamlı bir fark saptanmaması annelere 400 U/gün dozunda D vitamini desteğinden daha yüksek dozlarda D vitamini verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Gebe ve emzicilik dönemindeki annelerin yeterli miktarda güneş ışığı almaları sağlanmalı, yeterli güneş görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından riskli bir yaşam tarzına sahip annelere gebelikte 400 U/gün dozundan daha yüksek dozlarda D vitamini verilmelidir.

Çocukların ve annelerin uygun şekilde ve sürede güneş ışığından yararlanmaları konusunda, D vitamini desteğini düzenli yapmaları konusunda toplum bilgilendirilmelidir.

Tüm bebeklere yaşamın ilk günlerinden itibaren D vitamini desteği yapılmaya başlanmalıdır. Ayrıca D vitamini eksikliğinin bu derece yüksek olması nedeniyle her yaş grubuna D vitamini desteğinin yapılması gerektiği yönünde ulusal politikaların geliştirilmesi için çaba gösterilmelidir.



Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalar ile emziren annelere verilmesi gereken D vitamini dozu saptanmalıdır.

**KAYNAKLAR**

1. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW, Mustafa A. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol* 1999; 15: 699-701.
2. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174
3. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 471-478
4. Agarwal N, Faridi MMA, Aggarwal A, Singh O. Vitamin D status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. *Acta Paediatrica* 2010; 99(11): 1671-1674
5. Ahmed I, Ariq M, Iqbal J, Khursid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcemic seizures. *Acta Paediatrica* 1995; 84:941-942
6. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, and Visakorpi J. Maternal compared with infant vitamin D supplementation *Archives of Disease in Childhood*, 1986; 61: 1159-1163
7. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(3): 173–177
8. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescent: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity and season. *Metabolism* 2008; 179: 183-191
9. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18(1): 47–50.
10. Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrology* 2009; 4: 1515-1522
11. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008;4:1-7

12. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737
13. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 195- 199.
14. Bhalala U, Desai M, Parekh P, Mokal R, Cheheda B. Subclinic hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants. *Indian Pediatr* 2007; 44(12): 897-901
15. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34
16. Bikle D. Vitamin D: Newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinol and Metabolism* 2010; 21: 375-384
17. Bikle D. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochem* 2004; 92: 436-440
18. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18 –28.
19. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92; 3517-3522
20. Bora G, Ozkan B, Dayangaç-Erden D, Erdem-Yurter H, coşkunT. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Turkish children with Vitamin D deficient rickets. *Turkish J Pediatr* 2008; 50: 30-33
21. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 11: 1-103
22. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996; 45: 27-33.
23. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788-95.
24. Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: Recommendation for Canadian mothers and infants ([www.cps.ca](http://www.cps.ca)) (erişim tarihi Mart 2011)

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (erişim tarihi Mart 2011)
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D (January 13, 2011) [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (erişim tarihi Mart 2011)
27. Challa A, Ntourntoufi A. Breastfeeding and vitamin D status in Greece during the first 6 months of life. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 724-729
28. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H. et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1466-74.
29. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002; 143: 1467-1474.
30. Chang W, Tu C, Chen TH, Komuves L, Oda Y, Pratt SA, Miller S, Shoback D. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology* 1999; 140: 5883-5893
31. Channel JJ, Vieth R, Umhau JC. et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol* 2006; 134: 1129-1140
32. Colston K. Colston MJ. Feldman D. 1,25-OH(2)D<sub>3</sub> and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology* 1981; 108: 1083-1086
33. Davies PD. Brown RC. Woodhead JD. Serum concentrations vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax* 1985; 40: 187-190
34. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: A justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*. 2003; 142(2): 169-173
35. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1689S- 1696S
36. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: 8-28.
37. Dutta A, Warner J. Hypocalcemic rickets presenting with dilated cardiomyopathy. ESPE 41th Annual Meeting, 2002 Madrid. Congress Book, p. 86.

38. Ergur AT, Berberoğlu M, Atasoy B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Ped Endocrinology* 2009; 1(6): 266-269
39. Erol M, Isman FK, Kucur M, Hacibekiroglu M. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş.* 2007; 42: 29-32
40. Garland CF, Gorham ED. et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-261.
41. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.
42. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999; 3: 5-7
43. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. In *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 265-276.
44. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94- 111.
45. Halıcioğlu O, Aksit S, Koç F, Akman SA. et al. Vitamin D deficiency in mothers and their neonates in western Turkey. Annual Congress for European Society Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010). October 13-16, 2010, Kuşadası, Turkey
46. Halıcioğlu O, Aksit S, Koç F, Akman SA. et al. Vitamin D status in exclusively breastfed infants supplemented with vitamin D. Annual Congress for European Society Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010). October 13-16, 2010, Kuşadası, Turkey
47. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-41
48. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 279-282
49. Hatun Ş, İslam Ö, Çizmecioğlu F, Kara B et al. Subclinic vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutrition* 2005; 135: 218-222
50. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 367-372

51. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39-51
52. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
53. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 ; 357(3): 266-281
54. Holick MF, Chen TCC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086
55. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400
56. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135: 2739-2748
57. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
58. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2287-2288.
59. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(2): 73-8.
60. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 1457-1459.
61. Hollis BW et al. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and nursing infant. *Am. J. Clinical Nutrition*. 2004; 80: 1752S - 1758S
62. Hollis BW, Horst RL. The Assessment of Circulating 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007; 103(3-5): 473-476.
63. Hollis BW, Wagner CL. Assesment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clinical Nutrition* 2004; 79: 717-726
64. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical Experimental Immunology* 2009; 158: 20-25
65. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503

66. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
67. Issa LL, Leong GM, Eisman JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res.* 1998; 47(12): 451-75
68. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 1998; 78: 1193-1231
69. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008 Mar; 127(3): 256-62
70. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
71. Kruse K.: Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In "Clinical Paediatric Endocrinology" Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995
72. Kulie T, Groff A, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: An evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 698-709
73. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding A Guide for the Medical Profession.* Sixth edition. Elsevier Mosby Philadelphia, S:148-149, 2005.
74. Lemire JM, Archer D.1,25-OH(2)D<sub>3</sub> prevents the in vivo induction of the murine experimental autoimmuneencephalomyelitis. *J Clin Invest* 1991; 87: 1103-1107
75. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during longterm treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989; 2: 20-25
76. Liu PT, Stenger S, Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-1773
77. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran *BMC Pregnancy and Childbirth* 2007; 7: 1-6
78. Mahon B, Gordon Z, Cruz J, Comsan F. Cytokine profile in patients with MS following vitamin D supplementantation. *J Neuroimmunology* 2003; 134: 128-132
79. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid. *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571

80. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophrenia Res* 2003; 63: 73-78
81. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002; 54: 199-212
82. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan 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: 72-77
83. Minister of Health Canada. Food and Nutrition Vitamins & minerals (www.hc-sc.gc.ca) (erişim tarihi mart 2011)
84. Misra M, Pacaud D, Petryk Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417
85. Mukamel MN, Weisman Y, Somech R et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Orthodox and non-Orthodox Jewish mothers in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3(6): 419-421
86. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87
87. Olgun H, Ceviz N, Ozkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Tr J Pediatr* 2003; 45: 152-154
88. Oudshoorn C, Mattace-raso Fu, Vander Velde N. et al. Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive function. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 539-543
89. Özkan B, Yıldırım ZK. Rickets. *Güncel Çocuk Sağlığı.* 2007; 5(1): 34-41
90. Özkan B, Doneray H, Karacan M, Vançelik S, Yıldırım ZK, Ozkan A, Kosan C, and Aydın K. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 95-100
91. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoglu K, Turker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237–241.



- 92.** Pfeifer M, Begerow B, Mine HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001; 86: 1633-1637
- 93.** Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of Vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A sistemic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92: 2017-2029
- 94.** Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181-182: 71- 8.
- 95.** Prakash Chandra P, Linda L, Wolfenden LL, Thomas R, Ziegler TR, Junqiang Tian J. Luo M, Stecenko AA, Chen CT, Holick MF, Tangpricha V. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2007; 23: 179-185
- 96.** Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-73.
- 97.** Przybelski RJ. Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition. A positive correlation of serum 25-(OH)D concentration with cognitive function. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 202-205
- 98.** Rassi R, Baliki G and Fulheihan GH. Vitamin D status in Middle East and Africa. [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org) (erişim tarihi Nisan 2011)
- 99.** Ross C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2011; 96(1): 53–58
- 100.** Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Avasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(5): 1060-1064
- 101.** Saner G. Beslenme gereksinimleri. In *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 195-210
- 102.** Seth A, Marwaha RS, Singla B, Aneja S, Mehrotra P, Sastry A, Khurana MC, Mani K, Shara B, Tanden N. Vitamin D nutritional status of exclusively breastfed infants and their mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22(3): 241-246

- 103.** Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147-149.
- 104.** Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
- 105.** Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992; 120: 733-739.
- 106.** Steven AA. Dietary Guidelines for Calcium and Vitamin D: A New Era. *Pediatrics*. 2011; 127: 566-568
- 107.** Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
- 108.** Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status; implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 303-320
- 109.** T.C. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi ([www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)) (erişim tarihi mart 2011)
- 110.** T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı ([www.saglik.gov.tr/ACSAP](http://www.saglik.gov.tr/ACSAP)) (erişim tarihi Mayıs 2011)
- 111.** Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene Journal*. 2004; 338(2): 143-156
- 112.** Ünüvar E, Yıldız İ, Aslan İ, Aydın S. Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75: 364-367
- 113.** Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphism and diseases. *Clinica Chimica Acta* 2006; 371: 1-12
- 114.** VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1095-109
- 115.** Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(5): 842-856

116. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152
117. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-250
118. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: A 6-month follow-up pilot study. *Breastfeeding Medicine* 2006; 1(2): 59-70
119. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric Research* 2009; 65: 106-113
120. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease 2008; 117: 511-513
121. Wayse W, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinic vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 years of age. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567
122. Wejse C, Olesen R, Rabna P, Kaestel P, Gustafson P, Aaby P, Andersen PL, Glerup H, and Sodemann M. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376 – 1383
123. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toosi Z. et al. Influence of vitamin D deficient and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis in Gujarati Asians in west London; A case control study. *Lancet* 2000; 365: 618-621
124. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003. (erişim tarihi mart 2011)
125. Yim S, Dhawan P, Rangunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidine in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)<sub>2</sub>D. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
126. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
127. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. *Epidemiol Rev.* 2000; 22(2): 203-17

## 9. EKLER

### Ek 1. Anne ve bebek bilgileri kayıt formu

Adı- soyadı :	Dosya No :
Doğum tarihi :	Tel :
Doğum tartısı :	
Doğum boyu :	
Doğum bç :	
6. ay tartı :	
6. ay boy :	
6. ay bç :	
Cinsiyet :	Kız ( ) Erkek ( )
Anne yaşı :	<20 ( ) 21-25 ( ) 26-30 ( ) 31-35 ( ) 36-40 ( ) >41 ( )
Anne eğitimi :	okumamış ( ) İOM ( ) OOM ( ) lise ( ) Üniversite ( )
Anne mesleği :	
Çocuk sayısı :	1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ve daha fazla ( )
Doğum arası :	<2 yıl ( ) >2 yıl ( )
Güneşlenme durumu (haftalık):	1-2 gün ( ) 3-4 gün ( ) 5-7 gün ( )
Yaşanılan evin güneş görme durumu:	Görüyor ( ) Görmüyor ( )
Annenin D vitamini alma durumu:	Evet ( ) Hayır ( )
Anne hamilelikte polivitamin alma durumu:	Evet ( ) Hayır ( )
Aylık gelir:	<1000 TL ( ) 1000-2000 TL ( ) 2000-3000 TL ( ) >3000 TL ( )
Evde yaşayan kişi sayısı:	3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6 ( ) 7 ve daha fazla ( )

## 10.ÖZGEÇMİŞ

**Adı soyadı** : Fuat BUĞRUL

**Doğum tarihi** : 16 Aralık 1980

**Doğum yeri** : Kahramanmaraş

**Medeni Hali** : Evli

**Ev Adresi** : Başakşehir Mah. Anafartalar Cad. Oyakkent 2 sitesi A2 blok Daire:6  
Başakşehir / İSTANBUL

**İş Adresi** : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Çapa Fatih İSTANBUL

**Yabancı Dil** :İngilizce

**Telefon** : 0 505 276 11 13

0 212 405 81 83

**e-mail** : bugrulf@hotmail.com

## ÖĞRENİM

İlk öğretim 1987- 1992 Fatih Şekkele İlkokulu, Kahramanmaraş

Orta öğretim 1992-1995 Kahramanmaraş Ortaokulu, Kahramanmaraş

Lise 1995- 1998 İbrahim Çalık Lisesi, Kahramanmaraş

Üniversite 1998- 2004 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Uzmanlık 2005- İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

## ULUSAL POSTER SUNUMLARI

- Hasan Tarkan İkizoğlu, Fuat Buğrul, Nedret Uzel, Agop Çıtak, Demet Demirkol, Raif Üçsel Cilt Altı Amfizemi ile başvuran yabancı cisim olgusu 30. Pediatri Günleri 14-17 Nisan 2008

## KATILDIĞI KURSLAR

1. **Antibiyotik Kullanım Kursu**, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 02.10.2011, İstanbul
2. **Yenidoğan Kursu**, İ Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, 04.12.2010, İstanbul
3. **“Pediatric Advanced Life Support” Kursu**, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, AHA, AAP, 5-6 Haziran 2010, İstanbul
4. **Anne Sütü ile Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu** İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi, 25-27 Ekim 2010, İstanbul
5. **Çocuklarda İleri Yaşam Desteği (ÇİYAD) Kursu**, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım, 26-27 Nisan 2010, İstanbul
6. **Çocuk ve Adolesanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu**, Çocuk ve Adolesan Diyabetikler Derneği, 22 Mart 2009, İstanbul
7. **Pediatric Endokrinoloji: Birlikte Tartışalım Kursları, Tiroid, Obezite, Boy Kısalığı, Erken ve Geç Ergenlik**, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Büyüme-Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD, 1 ve 9 Mart 2008, İstanbul
8. **Neonatal Resüsitasyon Kursu** T.C Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü 08-10 Ocak 2008, İstanbul