

T.C.
Atatürk Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

**TERM BEBEKLERDE SERUM D VİTAMİNİ
BAĞLAYICI GLOBULİN DÜZEYİNİN ANNE VE
BEBEK D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Remziye Seda YEŞİLÇİBİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakan DÖNERAY

ERZURUM-2016

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 19.2.2016 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1600044065 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

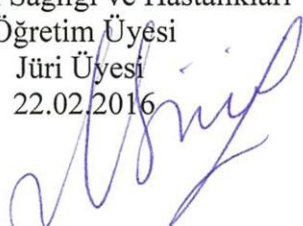
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr.Remziye Seda YEŞİLÇIBIK'ın "Term Bebeklerde Serum D Vitamini Bağlayıcı Globulin Düzeyinin Anne ve Bebek D Vitamini Düzeyleri ile İlişkisi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 22.02.2016 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı
22.02.2016


Prof. Dr. Hakan DÖNERAY
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi
22.02.2016


Yrd. Doç. Dr. İlknur SÜRÜCÜ KARA
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi
22.02.2016

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 17.04.2012 tarih ve 1/Ş numaralı kararı ile "Term Bebeklerde Serum D Vitamini Bağlayıcı Globulin Düzeyinin Anne ve Bebek D Vitamini Düzeyleri ile İlişkisi" konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Remziye Seda YEŞİLÇIBIK tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na gönderilmiş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve etik kurulun 17.09.2015 tarih ve 6 sayılı oturumunun 14 numaralı kararı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 24.03.2015 tarih ve 1 sayılı oturumunun 8 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiş ve karar, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Başkanlığı'na iletilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI	i
ONAY	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	viii
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D Vitamini Fizyolojisi	3
2.2. D Vitamini Sentez ve Kaynakları.....	3
2.3. D Vitamininin Metabolizması	4
2.4. D Vitamininin İşlevi.....	5
2.5. D Vitamininin Regülasyonu	6
2.6. Bebeklerde D Vitamini.....	7
2.7. Nütrisyonel D Vitamini Eksikliği.....	7
2.8. D Vitamini Bağlayıcı Protein	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
KAYNAKLAR.....	28
EKLER	33
EK-1 Hasta takip formu	33

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. D vitaminini düzeylerine göre tanımlamalar	8
Tablo 2. D vitamini eksikliğinde biyokimyasal markerlar	10
Tablo 3. Sık rastlanan DVBP varyantları ve özellikleri.....	11
Tablo 4. Annelerin takvim yaşı, giyim durumu, gebelik boyunca alınan D vitamini kullanım süresi ve günlük güneşlenme zamanı	15
Tablo 5. Annelerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri	16
Tablo 6. Grup A'daki annelerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri	17
Tablo 7. Bebeklerin gestasyon haftası ve antropometrik ölçümler.....	18
Tablo 8. Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerdeki antropometrik ölçümleri.....	19
Tablo 9. Bebeklerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri	20
Tablo 10. Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri	21

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D2 ve D3'ün biyokimyasal yapısı	3
Şekil 2. D vitamini metabolizması	5
Şekil 3. D vitamini eksikliğine ait risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar	6
Şekil 4. Tüm annelerde serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon	18
Şekil 5. Tüm bebeklerde serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon	22



KISALTMALAR DİZİNİ

PTH	: Paratiroid hormon
25(OH)D3	: 25 hidroksikolekalsiferol
DVBP	: D vitamini bağlayıcı protein
1-25(OH) ₂ D3	: 1,25 dihidrokolekalsiferol
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
UVB	: Ultraviyole B
24,25(OH) ₂ D3	: 24,25 dihidrokolekalsiferol
VDR	: Vitamin D reseptörü
Mg	: Magnezyum
FGF-23	: Fibroblast growth faktör-23
AAP	: Amerikan Pedyatri Akademisi
ALP	: Alkale fosfataz
DVBP-MAF	: D vitamini bağlayıcı protein-makrofaj aktive edici faktör
GC1F	: GC1 Fast
GC1S	: GC1 Slow
LGA	: Large for Gestational Age
SGA	: Small for Gestational Age
AGA	: Appropriate for Gestational Age
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca disiplini, özverisi ve bilgisiyle hep örnek aldığım tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Döneray'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Cahit Karakelleoğlu ve onun şahsında eğitim hayatımda emeği olan kıymetli hocalarıma, başta sevgili ağabeylerim Dr. Ferat Balkır ve Dr. Murat Ermancık olmak üzere birlikte mesai yaptığım tüm uzman, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, tez dönemimde büyük yardımları olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hülya Aksoy ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Gösterdikleri sevgi, özen ve sabırla benim 'Remziye Seda' olmamı sağlayan, hayatımın her döneminde bana hep destek olan anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Remziye Seda Yeşilçıbık

ÖZET

Term Bebeklerde Serum D Vitamini Bağlayıcı Globulin Düzeyinin Anne ve Bebek D Vitamini Düzeyleri ile İlişkisi

Giriş ve Amaç: Yenidoğan bebeklerde serum D vitamini düzeyi düşük iken serum Ca, P, ALP, Mg ve PTH düzeylerin normal olması klinik pratikte nadir olmayan bir durumdur. Serum D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) yüksekliği organizmada gerçek bir D vitamini eksikliği olmadan yukarıda açıklanan laboratuvar bulgularına neden olabilir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde serum DVBP ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı düşük serum D vitamini düzeyine rağmen serum Ca, P, Mg, ALP ve PTH düzeyleri normal olan yenidoğanlarda serum DVBP ile D vitamini arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu çocuklara profilaktik dozda (400 IU/gün) verilen D vitaminin serum D vitamini üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Serum Ca, P, ALP, Mg ve PTH düzeyleri normal sınırlarda olan anne ve onların term yenidoğan bebekleri serum D vitamin düzeylerine göre düşük (Grup A) ve normal (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki anne ve bebeklerin DVBP düzeyleri ölçüldü. Grup A'daki anne ve bebeklere oral 400 ünite/gün D vitamini verildi. Doğumdan sonraki 45-60. günlerde Grup A'daki anne ve bebeklerin serum Ca, P, ALP, Mg, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri tekrar ölçüldü.

Bulgular: Hem Grup A'da hem de Grup B'de 30 anne-bebek çifti yer aldı. İki grubun karşılaştırılmasında hem anne hem de bebeklerin serum Ca, P, Mg, ALP ve PTH düzeyleri bakımından fark bulunmazken, Grup A'daki anne ve bebeklerin serum D vitamin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla, $p=0.000$ ve $p=0.000$) ve DVBP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu (sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.004$) bulundu. Grup A'nın takibinde annelerin serum Ca ve D vitamini düzeylerinde anlamlı bir artış (sırasıyla, $p=0.000$; $p=0.000$) saptanırken, DVBP düzeylerinde farklılık bulunmadı. Buna karşılık, bebeklerin serum D vitamini düzeyleri anlamlı olarak artarken ($p=0.000$), DVBP düzeyi anlamlı olarak azaldı ($p=0.004$). D vitamini profilaksisi öncesi Grup A'daki anne ve bebekler Grup B'deki anne ve bebeklerle birlikte

değerlendirildiğinde, hem anne hem de bebeklerde serum D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla, $p<0.048$, $r=-0.239$ ve $p<0.002$, $r=-0.401$).

Tartışma ve Sonuç: Yenidoğanlarda ve onların annelerinde serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeylerini içeren biyokimyasal parametreler dikkatle değerlendirilmelidir. Serum Ca, P, Mg, ALP ve PTH düzeyleri ile tutarlı olmayan D vitamini düşüklüklerinde bu durumun yüksek DVBP düzeylerinden kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumun varlığında yüksek doz D vitamini tedavisinden kaçınılmalı, profilaktik dozda D vitamin verilmelidir.

Anahtar kelimeler: D vitamin bağlayıcı protein, D vitamini, yenidoğan.

SUMMARY

The Relationship Between Serum Vitamin D Binding Globulin Level of Term Babies and Maternal and Neonatal Vitamin D Levels

Background and Aim: It is not uncommon situation that newborns have normal serum Ca, P, Mg, ALP, and PTH levels despite low vitamin D. Serum vitamin D binding protein (VDBP) may play a role in that situation. However, there is no any study investigated the relationship between serum vitamin D and VDBP in neonatal period. The aim of this study is to examine the relationship between serum vitamin D level and VDBP in neonates who have normal serum Ca, P, Mg, ALP, and PTH levels despite low vitamin D and investigate the effect on serum vitamin D level of prophylactic vitamin D dose (400 unite/day).

Material and Methods: Mothers and their newborn, whose serum Ca, P, Mg, ALP, and PTH levels are normal, were separated into two groups according to their serum vitamin D level (group A, low vitamin D; group B, normal vitamin D). VDBP level was measured in both group. Mothers and their newborn in group A were given 400 unite/day vitamin D. Serum Ca, P, ALP, Mg, PTH, vitamin D, and DVBP levels in group A were re-measured on the postnatal 45-60th days.

Findings: Both group A and group B had 30 mother-newborn pairs. There was no difference between group A and B in terms of serum Ca, P, Mg, ALP, and PTH levels of mothers and their newborn, whereas mothers and their newborn in group A had significantly lower vitamin D ($p= 0.000$ and $p=0.000$, respectively) and higher VDBP ($p=0.04$ and $p=0.004$, respectively). On the 45-60th days, mothers' serum Ca and vitamin D levels significantly increased ($p=0.000$; $p=0.000$, respectively), whereas there was no difference in DVBP level. Newborns' vitamin D level significantly increased ($p=0.000$), but DVBP level significantly decreased ($p=0.004$). When mothers and newborns' data before vitamin D prophylaxis were put together with those of group B, a negative correlation was found between serum vitamin D level and VDBP in both mothers and newborns ($p<0.048$, $r=-0.239$ and $p<0.002$, $r=-0.401$, respectively).

Discussion and Result: Serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, and vitamin D levels should be evaluated carefully in both mothers and their newborn. If serum Ca, P, Mg, ALP, and PTH levels are not consistent with vitamin D level, it should be kept in mind that this situation may be related to high VDBP level. In that case, prophylactic vitamin D dose should be preferred instead of high dose vitamin D therapy.

Key words: Vitamin D binding protein, vitamin D, newborn.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında anahtar rol oynayan ve yağda eriyen bir vitamindir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında D vitamini yanısıra paratiroid hormon (PTH) ve kalsitonin de görev almaktadır (1). D vitamininin ergokalsiferol (D2 vitamini) ve kolekalsiferol (D3 vitamini) olarak adlandırılan iki formu ve birçok metaboliti vardır (2).

Ciltteki D3 vitamini güneş ışınlarının etkisiyle 7 dehidrokolesterolden üretilir ya da diyetle birlikte hayvan kaynaklı ürünlerden alınır (3). D3 vitamini, başta deri olmak üzere deride bağırsak, kemik, kas ve böbreklerde depolanır. D3 vitamini, α -2 globuline (D vitamini bağlayıcı protein) bağlanarak karaciğere gelir ve 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksi kolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür. 25(OH)D3, D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak böbreğe ulaşır ve böbrek tübülus hücrelerindeki 1- α hidroksilaz enzimi sayesinde aktif D vitamin olan 1-25 dihidrokolekalsiferole [kalsitriol/1-25(OH)₂D3] dönüşür (1, 4, 5). D vitamininin tüm formları serumda DVBP bağlı olup D vitamininin sadece %1-3'ü serumda serbest halde bulunur (6). Kalsitriol sentezi Ca ve P düzeylerine göre feedback bir mekanizma ile düzenlenir. D vitamininin eksikliği durumunda serum Ca ve P düzeyleri azalırken, serum paratiroid hormon (PTH) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri artar. PTH'nın salgılanabilmesi için serum magnezyum (Mg) düzeyinin de normal olması gereklidir. Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinde ise serum Ca düzeyi düşük iken, P ve PTH düzeyi yüksektir. ALP düzeyi ise genellikle etkilenmemektedir (7). Yenidoğan bebeklerin takibi sırasında herhangi bir nedenle alınan serum D vitamini örneği düşük iken serum Ca, P, ALP, Mg ve PTH düzeylerinde bir değişimin olmaması klinik pratikte nadir olmayan bir durumdur. Bu durum kimi zaman bir laboratuvar hatası olarak yorumlanabilmekte, tekrarlanan çalışmada benzer bir sonucun alınması durumunda klinisyenler tarafından yüksek doz D vitamini ile tedavi önerilebilmektedir. Serum DVBP yüksekliği organizmada gerçek bir D vitamini eksikliği olmadan yukarıda açıklanan benzer laboratuvar bulgulara neden olabilir. Bununla birlikte, yenidoğan döneminde serum DVBP ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın

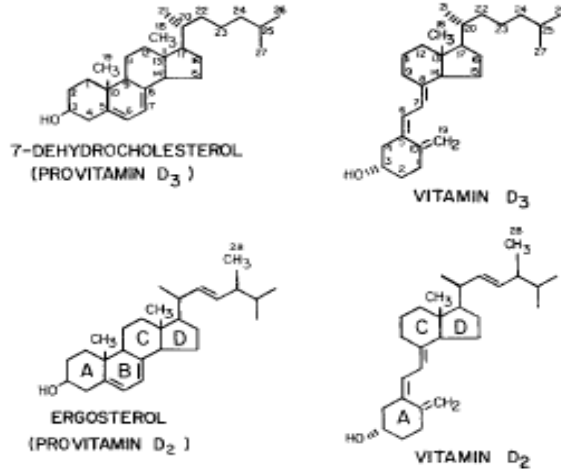
amacı, serum D vitamini düşük iken D vitamini eksikliğini düşündürmeyen laboratuvar bulgularına sahip olan (normal Ca, P, Mg, ALP ve PTH) yenidoğanlarda serum DVBP ile D vitamini arasındaki ilişkiyi incelemek ve bu çocuklara profilaktik dozda (400 ünite/gün) uygulanan D vitamininin serum D vitamini üzerine olan etkisini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini Fizyolojisi

D vitamini, yapısal olarak steroid hormonuna benzeyen, deride sentez edilebildiği için teknik olarak vitamin olmayan, kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunda önemli görevleri olan bir bileşiktir (1, 4, 5). Dolaşımda temel olarak; Vitamin D₃/kolekalsiferol (deride sentezlenen formu) ve Vitamin D₂/ergokalsiferol (besinlerle alınan formu) olarak iki şekilde bulunur (6). Şekil 1’de D₂ ve D₃ vitamininin kimyasal yapısı gösterilmiştir. D vitamini bağlayıcı proteine daha zayıf bağlanan D₂ vitamininin plazma yarı ömrü D₃ vitaminine göre daha kısadır. D₂ vitamini, plazmadan daha hızlı temizlenir. Her ikisi de benzer yollarla metabolize olduklarından ortak bir isimle D vitamini/kolekalsiferol olarak isimlendirilir (6, 8).



Şekil 1. D₂ ve D₃’ün biyokimyasal yapısı (8).

2.2. D Vitamini Sentezi ve Kaynakları

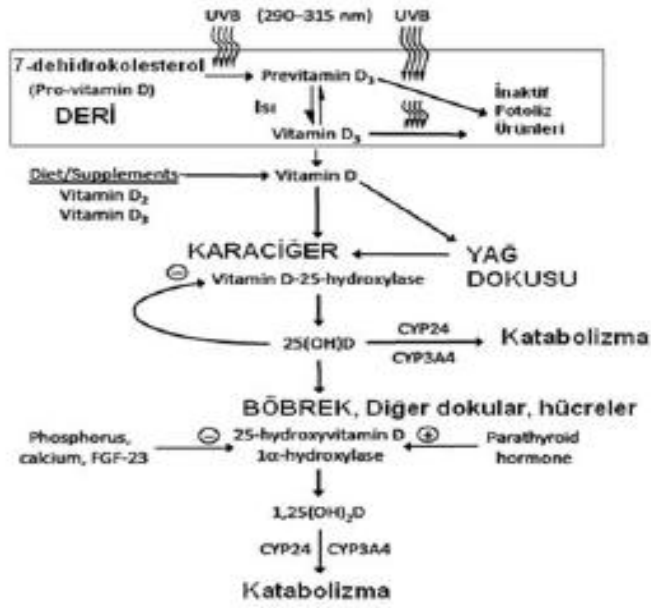
D vitamininin vücuttaki en büyük sentez kaynağı, deridir (6, 9, 10). Provitamin D₃ (7 dehidrokolesterol), 290-315 nm dalgaboyundaki ultraviyole B (UVB) ışınlarının etkisiyle 15 dakika gibi kısa bir sürede, epidermiste fotolitik, non-enzimatik bir tepkimeyle previtamin D₃’e dönüşür (6, 8, 11-14). Previtamin D₃’ten ise ısı ve membran bağımlı mekanizmalarla daha yavaş bir şekilde D₃ vitamini oluşur (1, 8, 9, 12-16). D vitamini üretimi; güneş ışığına maruz kalınan zaman dilimi,

mevsim, giyinme tarzı, derideki melanin oranı, yaş ve güneş koruyucu kullanma durumuna göre değişmektedir (5, 9). Uzun süre UV ışığa maruz kalma durumunda ise previtamin D3, organizmayı D vitamini toksisitesinden korumak için biyolojik olarak aktif olmayan lumisterol ve takisterol gibi fotoliz yan ürünlerine dönüşür (6, 11).

D vitamini, az miktarda diyet kaynaklı da alınabilir (5, 8, 9, 17). Somon balığı, ton balığı, sardalya, yumurta sarısı, maydanoz, brokoli, süt gibi besinler D vitamini yönünden zengindir (4, 5). Barsaklardan %60-90 oranında emilen diyet kaynaklı D vitamini, şilomikron yapısına katılarak sistemik dolaşıma geçer ve D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) tarafından karaciğere taşınır (18, 19).

2.3. D Vitamininin Metabolizması

Deride üretilen ya da barsaklardan emilme yoluyla karaciğere gelen D vitamini, burada mikrozomlarda bulunan 25-hidroksilaz enziminin etkisiyle 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D3] dönüşür (1, 3-5, 9, 20). 25(OH)D3'ün plazma yarı ömrü yaklaşık 20 gün olduğu için 25(OH)D3, D vitamininin sentez, alım, harcama gibi durumunu en iyi yansıtan parametredir (5, 21, 22). Yine DVBP aracılığıyla böbreğe gelen 25(OH)D3, böbrek tübül epitelindeki mitokondriyal enzimlerle 1,25 dihidroksikolekalsiferole [1,25(OH)₂D3] çevrilerek en aktif form oluşturulurken, az bir kısmı ise 24,25 dihidroksikolekalsiferole [24,25(OH)₂D3] dönüştürülür ve inaktif hale getirilir (9, 21, 23). Şekil 2'de D vitamininin metabolizması gösterilmiştir. Aktif form, kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezindeki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etkisini gösterir. İlk basamak %90 karaciğerde olurken %10 fibroblast, böbrek, duodenum, kemik gibi dokularda, ikinci basamak ise büyük oranda böbrek tübül epitelleriyle birlikte meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda gerçekleşir. Plazmada yeteri düzeye ulaşan D vitamini yağ dokusunda depolanır.



Şekil 2. D Vitamini Metabolizması (6)

2.4. D Vitamininin İşlevi

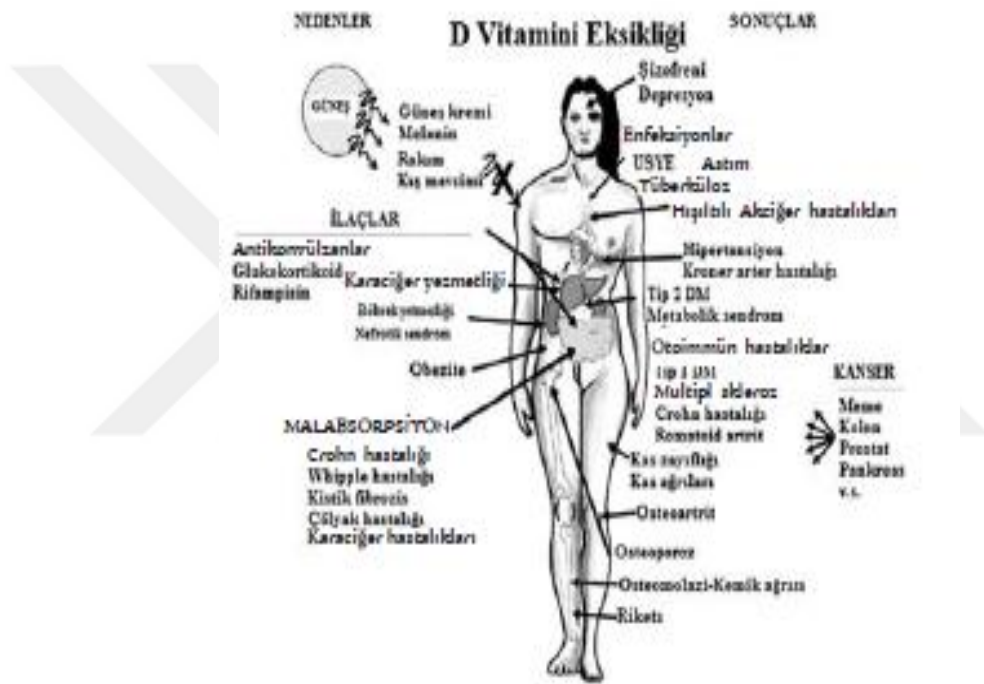
Aktif D vitamininin temel işlevi, renal ve intestinal Ca ve P emilimini sağlamak ve PTH'yla birlikte organizmanın Ca ve P dengesini korumak; bu minerallerin metabolik fonksiyon ve kemik mineralizasyonu için yeterli seviyede tutulmasını sağlamaktır (21). Bu görevine ilaveten; immün sistemden üreme sistemine, solunum sisteminden romatolojik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede etki göstermektedir.

D vitamini, ince barsaklardan P emilimini uyarır. Ca bağlayıcı bir protein olan kalbindin, ince barsaklarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından indüklenir. Kemiklerde bir taraftan osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonuna neden olurken bir taraftan da osteoblastları uyararak osteokalsin ve alkalin fosfataz sentezi sağlar. Böbreklerde Ca ve P rezorpsiyonunu artırır. Tüm bu etkilerle kemik mineralizasyonu sağlanır (8, 24).

Tüm steroid hormonlarda olduğu gibi D vitamini etkisini, nükleer bir reseptör olan VDR ile yapar. VDR, vücutta pankreas, deri, plasenta, beyin, immün sistem, prostat, paratiroid, kolon, akciğer, meme gibi birçok dokuda bulunur. VDR

aracılığıyla proliferasyon, anjiyogenez, apoptoz ve diferansiyasyondan sorumlu genlerin promotor bölgesi etkilenecek gen transkripsiyonu sağlanır (8, 19, 25).

Şekil 3'te de görüldüğü üzere koroner kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsü, inme, hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistem hastalıkları, şizofreni, otizm ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik hastalıklar, multipl skleroz, SLE, romatoid artrit, crohn, Tip 1 Diyabetes Mellitus gibi otoimmün hastalıklar, psöriazis, morfea, vitiligo gibi deri hastalıkları, meme, prostat, kolon kanseri gibi malign hastalıklar, tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (8, 12, 16, 26, 27).



Şekil 3. D vitamini eksikliğine ait risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar (6)

2.5. D Vitamininin Regülasyonu

D vitamini regülasyonu, sitokrom p450 enzimleri, Ca, P, PTH ve Mg düzeyleri ile ilişkilidir. PTH, Ca ve P; D vitamini sentezinde böbrekte 1- α hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörlerdir. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken; hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan fibroblast growth

faktör 23 (FGF-23) ve aktif D vitamininin kendisi ise 1- α hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır (2, 3, 6).

Hem 1,25(OH)₂D₃'ün, hem de 25(OH)D₃'ün PTH'yı doğrudan baskılama özelliği vardır. 1,25(OH)₂D₃, PTH sentez ve proliferasyonunu inhibe eder ve paratiroid bezinde proliferasyonu önler (13). Ayrıca yüksek D vitaminine bağlı yüksek Ca seviyesi de PTH'yı baskılar (15). Vitamin D eksikliği ve serum iyonize Ca düşüklüğü, PTH seviyesinin artışına neden olur. PTH, tübüllerden Ca emilimini artırırken renal P reabsorbsiyonunu düşürür ve idrarla P kaybına neden olur (2, 15). Azalmış Ca ve P seviyeleri kemik mineralizasyonunda azalma ile sonuçlanır.

2.6. Bebeklerde D vitamini

Bebeklerde D vitamininin kaynakları anne sütü, plasental geçiş ve güneş ışığı aracılığı ile deride gerçekleşen sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin 25(OH)D₃ vitamini düzeyleri annesininki ile benzer olup, takip eden aylarda güneş ışığı, D vitamini düzeyine daha belirleyici olmaktadır (4, 7, 28, 29).

Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu'na göre bebeklerin günlük D vitamini ihtiyacı 400 ünite/gündür. Anne sütünde ise 12-60 ünite/L D vitamini vardır. Bu miktar, bebeğin gereksinimini karşılamamaktadır. Yapılan çalışmalar ışığında Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklere günde 400 ünite D vitamini verilmesini önermektedir (4). Bu destekle D vitamini düzeyinin 20 ng/ml üzerinde tutulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliğini önlemek için kol ve bacakları, saat 10:00 – 15:00 arasında haftada iki kez 5-30 dakika güneşe tutmak tavsiye edilmektedir.

2.7. Nutrisyonel D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği, diyetle azalmış alım, deri sentezinin azalması, maternal düşük D vitamini seviyeleri nedeniyle sık görülebilen bir sorundur (30). Erken bebeklik dönemindeki D vitamin yetersizliğinde en önemli risk faktörünün annede D vitamini eksikliği olması olduğu söylenebilir (21, 31). Düşük anne D vitamini seviyeleri; postpartum dönemde hipokalsemiye, takip eden birkaç ayda da riketse

neden olabilir (32). Neonatal dönemde görülen hipokalseminin, hamilelik esnasındaki D vitamini eksikliğinin bir komplikasyonu olduğu bilinmektedir (33). Konjenital riketsli vakaların annelerinde ciddi D vitamini eksikliği bildirilmiştir (10, 34).

Tablo 1’de serum D vitamini düzeyine göre tanımlanan durum gösterilmiştir.

Tablo 1. D Vitamini Düzeylerine Göre Tanımlamalar

Tanım	Serum D Vitamini Düzeyi (ng/ml)
Eksiklik	< 10
Yetersizlik	< 20
Yeterlilik	> 20
Ykseklilik	> 50
Toksik	> 150

Serum D vitamini düzeyinin yeterli olduğu durumlarda intestinal Ca emilimi %30 civarındadır. Aktif büyüme dönemlerinde bu oran %80’e ulaşır. Ayrıca P emilimi de %50-60’tan %80’e çıkar. D vitamini eksikliğinde ise Ca emilimi %10-15 civarında kalır ve toplam maksimum P emiliminde azalma olur (2, 35). Eğer vücutta Ca emilimi yeterliyse 1,25(OH)₂D₃ düzeyi de normal olmakta ve bu hormon sayesinde barsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken kemik mineralizasyonu da devam etmektedir. Ama 25(OH)D₃ eşik değerin altında ya da barsaklardan Ca emilimi düşükse PTH artarak 1-alfa hidrosilazı aktive etmektedir. Böylece 1,25(OH)₂D₃ artmakta, akabinde kemikten Ca mobilize olmaktadır. Bir yandan da PTH sekresyonunda artış doğrudan osteoklastik aktiviteyi artırarak artmış kemik rezorpsiyonu ve yüksek kemik turnoverına neden olmakta, proksimal renal tübülden Ca emilimini ve emilimin etkinliğini artırılması sağlanmaktadır (24, 36). Böylelikle serum Ca’u normal aralığa getirilmekte fakat nütrisyonel rikets ile sonuçlanan kemik mineralizasyonunda bozulma durumu ortaya çıkmaktadır (21). Nütrisyonel rikets, D vitamininin metabolizma ve emiliminde bir patoloji olmaksızın, yetersiz güneş

ışığına maruz kalma ya da alım eksikliğine bağlı kıkırdak matriksin kalsifiye olamaması ve endokral kemikleşmenin düzenli olamaması olarak tanımlanabilir (1, 4, 5). Süreç uzarsa PTH ve 1,25(OH)₂D₃'e rağmen serum Ca dengesi korunamaz hale gelmekte; PTH artışıyla renal reabsorpsiyondaki azalmayla birlikte serum P düşüşü de hızlanmaktadır.

Term bebeklerde Vitamin D eksikliği en çok kemik hastalıkları ile anlaşılır. İnfantil dönemde ve erken çocukluk döneminde rikets görülürken, yetişkinlerde osteopeni ve osteoporoz görülür (20). Erken infantil dönemde rikets, klinik ve radyolojik bulgu vermeyebilir (37). Özellikle yenidoğan döneminde PTH cevabı ve kemik Ca rezervi yetersiz olduğundan hipokalsemi ve buna bağlı konvülsiyon daha sık görülür (2).

Nütrisyonel riketsin klinik bulguları daha çok evre bağımlıdır. İlk evresi subklinik seyreder ve bu evrede hipokalsemik semptomlar baskınken diğer evrelerinde iskeletsel anomaliler daha çok olur. Riketsin kemiğe özgü fizik muayene bulguları, kraniyotabes, uzamış fontanel açıklığı, geniş el bilekleri, raşitik roseoller, gecikmiş diş çıkması, çürük dişler, enamel hipoplazi, Harrison oluğu, ekstremitelerde yeşil ağaç kırıkları ve eklem ağrısıdır. Diğer sistemlerde hipokalsemik konvülsiyonlar, hipotoni, konstipasyon, proksimal miyopati, kalp yetmezliği, anemi, pansitopeni, kardiyomiyopati, hipertansiyon ve gelişim geriliği görülebilir (2, 37).

Tablo 2'de de gösterildiği gibi, riketsin laboratuvar bulguları hipo-normo-hiperkalsemi, PTH yüksekliği, normo-hipofosfatemi, ALP yüksekliği, yüksek-normal-düşük 1,25(OH)₂D₃ düzeyleridir. %60'ında hipokalsemi varken neredeyse hepsinde ALP yüksektir (21, 37). Riketsde, Ca ve P yetersiz olduğundan büyüme plağındaki fizyolojik süreç aksamakta ve plakta dizorganizasyon ve genişleme meydana gelmektedir. Mineralizasyon aksadığı için hipertrofik zonda kondrositler tarafından uygunsuz miktarda matriks proteini yapılmakta ve ALP, bu nedenle yükselmektedir (21).

Tablo 2. D Vitamini Eksikliğinde Biyokimyasal Markerlar

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	Radyografi
Erken	N/↓	↓	↑	↑	↓	N	Osteopeni
Orta	N/↓	↓	↑	↑↑	↓	↑	Raşitik değişiklikler +1
Ağır	↓↓	↑/↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑/N/↓	Raşitik değişiklikler +2

Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinde ise serum Ca düzeyi düşük iken, P ve PTH düzeyi yüksektir. ALP düzeyi ise genellikle etkilenmemektedir (7).

2.8. D Vitamini Bağlayıcı Protein

D vitamini bağlayıcı protein (DVBP), 58 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Serumda yüksek oranda bulunur ve D vitamini için taşıyıcı rol oynar. D vitamininin DVBP ile birçok dokuya transportu, çeşitli hastalıkların oluşmasını engellemek için elzemdir (38). DVBP, hem D vitamininin inaktif formu olan 25(OH)D'yi, hem de aktif şekli olan 1,25(OH)₂D₃'ü taşır. Yapısal olarak major serum proteini olan albümin ve alfa fetoproteine benzeyen DVBP, öncelikle hepatositlerde, az miktarda da böbrekte eksprese olur (39, 40). En iyi özelliği D vitaminini bağlamak olmakla birlikte, başka biyolojik süreçlerde de rolü vardır. Buna; ekstraselüler aktini bağlamak, yağ asidi transportu, kompleman faktör C5a'yı proteolitik bozulmadan korumak ve deglikolize olmuş bir formu olan DVBP-makrofaj aktive edici faktörle (DBVP-MAF) makrofaj ve osteoklastların aktivasyonunu desteklemek gibi işlevleri örnek gösterilebilir (40).

D vitamini bağlayıcı proteinin 120'den fazla varyantı olduğu bilinmekle birlikte, elektroforetik migrasyon paternine göre üç esas fenotipik alel tanımlanmıştır (40, 41). Bu fenotipik varyantların hem serum konsantrasyonları hem de 25(OH)D₃'e afiniteleri farklıdır. GC1F (GC1Fast), serumda en düşük oranda bulunmasına rağmen, 25(OH)D₃'e en yüksek afiniteyi gösterir. GC1S (GC1Slow) ise

serumda en yüksek oranda bulunur fakat 25(OH)D3'e afinitesi orta derecededir. GC2, serumda orta derecede bulunur ve 25(OH)D3'e afinitesi en düşük olan formdur (40-42). Tablo 3'te DVBP'nin varyantları ve özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Sık rastlanan DVBP varyantları ve özellikleri

Fenotip	DVBP seviyesi	25(OH)D3 afinitesi
GC1F	En düşük	En yüksek
GC1S	En yüksek	Orta
GC2	Orta	En düşük

Bazı fizyolojik ve patolojik faktörler (ırk, DVBP fenotipi, yaş, cinsiyet, hamilelik, östrojen oranı, karaciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, kanser, primer hiperparatiroidizm vb.), DVBP'nin 25(OH)D3'ün üzerindeki etkisinin değişmesine yol açabilir. Siyahiler ve Asya ırkından olanlar, GC1F'yi daha çok taşıırken beyazlarda GC1S daha fazla bulunur. Hamilelerde ve oral kontraseptif kullananlarda DVBP artmış, obezlerde azalmıştır. Karaciğer hastalıklarında üretimdeki azalma, böbrek hastalıklarında kayıptaki artış, Tip 1 DM'ta D vitamini yolaklarının etkilenmesiyle DVBP seviyeleri düşer (42, 43). Akut inflamasyon durumlarında DVBP seviyesi düşük saptanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları'nda Haziran-2013 ile Aralık-2015 tarihleri arasında yürütüldü. Ön çalışma için öncelikle uygun anneler tespit edildi. Bunun için bilinen bir metabolik bozukluğu (diyabet, hipotiroidi vs) olan, pre-eklampsi veya eklampsi tespit edilen, gebelik öncesi BMI skoru $>35 \text{ kg/m}^2$ olan, hipertansiyon öyküsü bulunan, sigara içen ve herhangi bir ilaç veya hormon kullanan anneler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma şartlarını karşılayan annelerin bebekleri değerlendirildi. LGA (Large for Gestational Age) veya SGA (Small for Gestational Age)'lı olan, anne sütü yanında formüla mama ile beslenen ve fetal malformasyon (yarık damak, yarık dudak, kranial anomaliler, GIS anomalileri vs) saptanan bebekler çalışma dışında tutulurken, AGA (Appropriate for Gestational Age)'lı bebekler ön çalışmaya dahil edildi.

Ön çalışmaya alınan annelerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH ve D vitamini düzeyleri ölçüldü. Serum Ca: 8.8-10.8 mg/dl, P: 2.7-4.2 mg/dl, Mg: 1.2-1.6 mg/dl, ALP:130-560 IU/L ve PTH: 1-55 pg/ml arasında bulunan anneler çalışmaya alındı. Bu anneler içinde serum D vitamini düzeyi $<10 \text{ ng/ml}$ olanlar Grup A, $> 20 \text{ ng/ml}$ olanlar ise Grup B'ye dahil edildi. Bu annelerin bebeklerinde postnatal 5-10 günler arasında serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeyi ölçüldü. Serum Ca: 7.6-11.2 mg/dl, P: 4.8-8.2 mg/dl, ALP: 140-450 IU/l, PTH: 1-43 pg/ml olan bebekler çalışmaya dahil edildi. Bu bebekler içinde serum D vitamini düzeyi $<10 \text{ ng/ml}$ olanlar Grup A, $> 20 \text{ ng/ml}$ olanlar ise Grup B içinde değerlendirildi. Her iki grupta yer alan anne ve bebeklerden 3 cc serum örneği ayrıldıktan sonra anne ve bebeklere 400 ünite/gün (D-vit3 damla®; 1X3 damla) oral yolla verildi. Sadece Grup A'da yer alan anne ve bebekleri postnatal 45-60. günlerde ikinci kontrole çağrıldı. Kontrolde hem anne, hem de bebeklerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH ve D vitamini ölçüldü ve 3 cc serum örneği ayrıldı. Ayrılan tüm serum örnekleri DVBP analizi için $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

Annelerin takvim yaşı ve giyim tarzları yanısıra gebelikleri boyunca aldıkları D vitamini dozu, D vitamini kullanma süreleri ve günlük ortalama güneşlenme süreleri kaydedildi.

Yenidoğanların gestasyon haftaları annelerinin son adet tarihine göre tespit edildi. Bebeklerin antropometrik ölçümleri Grup A'da çalışmanın başında ve ikinci vizitte yapılırken, Grup B'de sadece çalışmanın başında yapıldı. Bebeklerin boyları infantometre kullanılarak ölçüldü. Vücut ağırlığının ölçümü için 20 gram hassasiyeti olan SECA marka terazi kullanıldı. Bebeklerin vücut ağırlıkları ölçülürken üzerlerinde sadece kuru arabezlerinin olmasına izin verildi. Baş çevresi ölçümleri aynı mezura yardımı ile yapıldı.

Serum Ca, P, ALP Beckman Coulter marka AU5800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. PTH ve D vitamini, Beckman Coulter marka DXI800 otoanalizöründe Beckman Coulter marka kitler kullanılarak kemilüminesans (immünoassay) yöntemle çalışıldı.

D vitamini bağlayıcı protein (DVBP), Bio-Tek marka cihazda Sandwich-ELISA yöntemiyle, Sunlong Biotech marka, 201610 lot nolu kit kullanılarak çalışıldı. Serum örnekleri bir gece önce +2 °C'de erimeye bırakıldı. İşlem sabahı örnekler, 37°'de 30 dakika inkübe edildikten sonra distile su ile dilüe edildi. Yıkama yapıldı ve her bir numuneye konjugat eklendi. Tekrar inkübasyon ve yıkama yapıldı. Ardından renklendirici solüsyon eklenerek 15 dakika inkübe edildi. Bu esnada numuneler ışıktan korundu. Son olarak tepkimeyi bitirmek için durdurma solüsyonu konuldu ve renkleri maviden sarıya dönen örneklerin 450 nm dalga boyundaki optik dansitesi spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuçlar elde edildi.

Çalışma konusu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'nca değerlendirildi ve etik kurulun 17.09.2015 tarih ve 6 sayılı oturumunun 14 numaralı kararı ile tez çalışması olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. Gruplardaki verilerin dağılımı incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için independent-measures t testi ve matched-pair t testi kullanılırken, normal dağılım göstermeyen verilerin istatistiksel karşılaştırmaları için Mann-Witney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Non parametrik verilerin analizi Chi Square testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılım gösteren

verilerde Pearson testi ve normal dağılım göstermeyen verilerde Sperman testi uygulandı. $p < 0.05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışma için 210 anne tarandı. Ön çalışma şartlarını karşılayan 161 anne çalışmaya alındı. Bunlar içinde serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeylerini karşılamayan 67 anne çalışmadan çıkarıldı. Geri kalan 94 annenin bebekleri değerlendirildi. 14 bebek takipte D vitamini kullanmadıkları için, 10 bebeğe takipte formüle başlandığı için, 10 bebek de kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Şartları sağlayan ve serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeyleri istenen kriterleri karşılayan toplam 60 bebek ve onların anneleri çalışmaya alındı. Grup A ve Grup B’de 30 anne-bebek çifti yer aldı.

Grup A ve B’de yer alan annelerin takvim yaşı, giyim durumu, gebelik boyunca alınan D vitamini dozu ve süresi ve günlük güneşlenme zamanı Tablo 4’te gösterildi.

Tablo 4. Annelerin takvim yaşı, giyim durumu, gebelik boyunca alınan D vitamini kullanım süresi ve günlük güneşlenme zamanı (ortalama±SD)

	Grup A	Grup B	P
Takvim yaşı (yıl)	31.17±5.29	33,47±5,224	0.096
Giyim durumu (A=Açık; B=Kapalı)	A=23 K=7	A=13 K=17	0.085
D vitamini kullanım süresi (hafta)	10,07±3,342	12,67±1,988	0.001
Günlük güneşlenme süresi (saat)	0,7±0,28	0,88±0,31	0.02

Annelerin takvim yaşı ve giyim durumları bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Grup A’da 2 annenin gebelikleri boyunca hiç D vitamini kullanmadığı tespit edildi. Bu gruptaki diğer anneler ile Grup B’de yer alan tüm annelerin 500 ünite/gün D vitamini aldığı saptandı. Gebelik boyunca D vitamini

kullanım süresi ve günlük güneşlenme süresi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu.

Grup A ve B'de yer alan annelerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri Tablo 5'te sunuldu.

Tablo 5. Annelerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri (ortalama±SD)

	Grup A	Grup B	P
Ca (mg/dl)	8,98±0,25	8,99±0,20	0.82
P (mg/dl)	3,35±0,35	3,240±0,42	0.27
Mg (mg/dl)	2,02±0,24	2,02±0,17	0.97
ALP (U/l)	152,97±33,04	159,67±31,46	0.45
PTH (pg/ml)	30,87±11,12	27,56± 11,52	0.26
D vitamini (ng/ml)	8,91±1,52	29,18± 6,21	0.000
DVBP (µg/ml)	0,51±0,65	0,25±0,28	0.04

Serum Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Buna karşılık, Grup A'da serum D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük iken, DVBP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

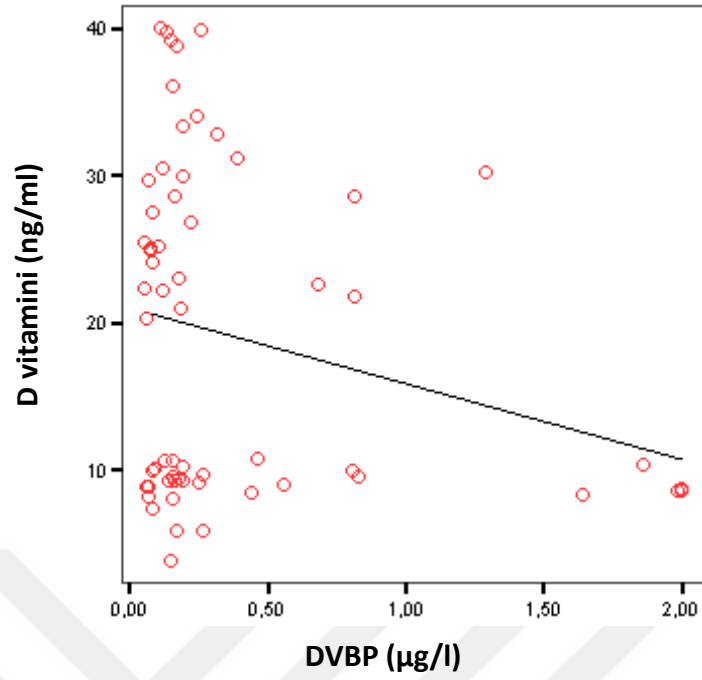
Grup A'daki annelerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Grup A'daki annelerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri (ortalama±SD)

	Doğumda	Doğum Sonrası 45-60. günler	P
Ca (mg/dl)	8,98±0,25	9,56±0,52	0.000
P (mg/dl)	3,35±0,35	3,53±0,51	0.303
Mg (mg/dl)	2,02±0,24	2,20±0,26	0.08
ALP (U/l)	152,97±33,04	152,59±37,08	0.89
PTH (pg/ml)	30,87±11,12	27,76± 12,04	0.13
D vitamini (ng/ml)	8,91±1,52	31,28± 8,53	0.000
DVBP (µg/ml)	0,51±0,65	0,56±0,54	0.86

Serum Ca ve D vitamini düzeylerinin anlamlı olarak artarken, diğer parametrelerde farklılık olmadığı bulundu.

Grup A ve B'de serum D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, her iki grup birleştirildiği zaman iki parametre arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.048$, $r=-0.239$) (Şekil 4).



Şekil 4. Tüm annelerde serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon

Grup A ve B’de yer alan bebeklerin gestasyon haftası ve antropometrik ölçümleri Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Bebeklerin gestasyon haftası ve antropometrik ölçümleri (ortalama±SD)

	Grup A	Grup B	p
Gestasyon haftası	38,47±0,85	38,32±0,78	0.48
Baş çevresi (cm)	35,44± 0,76	35,53±0,90	0.68
Boy (cm)	51,70±2,54	51,61± 2,13	0.89
Vücut ağırlığı (gr)	3178,3±339,5	3219,6±372,9	0.65

Gestasyon haftası ve antropometrik ölçümler bakımından iki grup arasında farklılık bulunmadı.

Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerdeki antropometrik ölçümleri Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerdeki antropometrik ölçümleri (ortalama±SD)

	Doğumda	Doğum Sonrası 45-60. Günler	p
Baş çevresi (cm)	35,44± 0,76	38.28±0,69	0.000
Boy (cm)	51,70±2,54	55,82±2,15	0.000
Vücut ağırlığı (gr)	3178,3±339,5	4970±463,6	0.000

Tüm antropometrik ölçümlerde anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi.

Grup A ve B'de yer alan bebeklerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri Tablo 9'da sunuldu.

Tablo 9. Bebeklerin serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri (ortalama±SD)

	Grup A	Grup B	p
Ca (mg/dl)	9,25±0,86	9,69±0,59	0.057
P (mg/dl)	5,93±0,93	5,57±0,66	0.08
Mg (mg/dl)	2,12±0,31	2,26±0,32	0.089
ALP (U/l)	270,03±81,36	288,60 ±70,63	0.34
PTH (pg/ml)	31,06± 9,98	28,65±9,80	0.35
D vitamini (ng/ml)	9,07±1,19	30,99± 8,12	0.000
DVBP (µg/ml)	0,69±0,46	0,33±0,45	0.004

Serum Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Buna karşılık, Grup A'da serum D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük iken, DVBP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu.

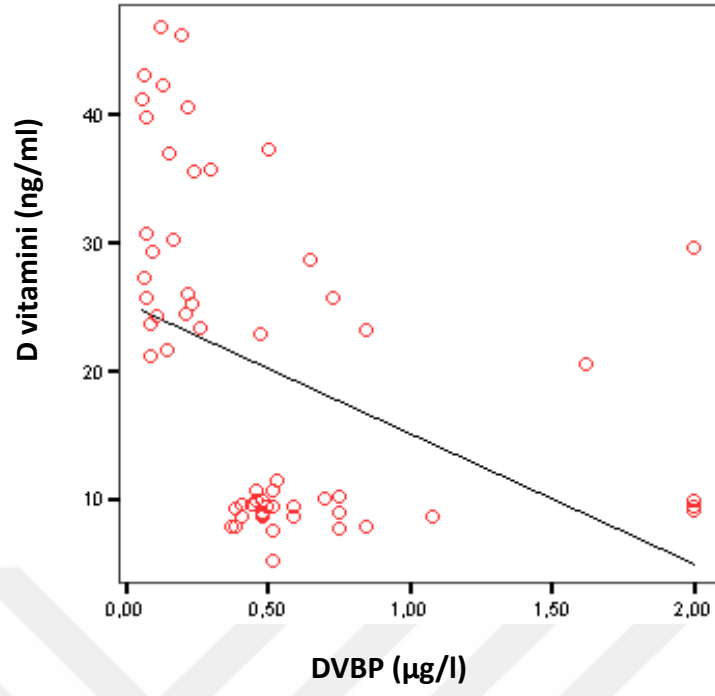
Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Grup A'daki bebeklerin doğumda ve doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca, P, Mg, ALP, PTH, D vitamini ve DVBP düzeyleri (ortalama±SD)

	Doğumda	Doğum Sonrası 45-60. Günler	p
Ca (mg/dl)	9,25±0,86	10,09±0,59	0.000
P (mg/dl)	5,93±0,93	5,94±0,79	0.97
Mg (mg/dl)	2,12±0,31	2,18±0,43	0.23
ALP (U/l)	270,03±81,36	287,90±89,70	0.39
PTH (pg/ml)	31,06± 9,98	25,70± 13,01	0.000
D vitamini (ng/ml)	9,07±1,19	37,74± 10,17	0.000
DVBP (µg/ml)	0,69±0,46	0,71±0,54	0.86

Serum Ca ve D vitamini düzeylerinin anlamlı olarak artarken PTH düzeyinin anlamlı olarak azaldığı ve Mg, P ve DVBP düzeylerinin ise değişmediği saptandı.

Grup A ve B'de serum D vitamini düzeyi ile DVBP düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, her iki grup birleştirildiği zaman iki parametre arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.002$, $r=-0.401$) (Şekil 5).



Şekil 5. Tüm bebeklerde serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon

5. TARTIŞMA

Son çalışmalar tip 1 diyabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı ve renal hastalıkların serum DVBP düzeyini azalttığını, buna karşılık gebelik ve oral kontraseptif kullanımının DVBP düzeyini arttırdığını göstermiştir (44-48). Gebelik sırasında serum DVBP düzeyindeki artış, gebelikte üretimi artan östrojen ile DVBP'nin sentezinin uyarılmasından kaynaklanan bir durumdur (47). Çalışmamıza alınan tüm annelerde kronik hastalıklar ve çoğul gebelikler dışlanmıştır. Buna göre, gebelik ile ilişkili östrojen artışının çalışmamıza alınan annelerde DVBP sentezini uyaran başlıca etmen olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda Grup A'da yer alan annelerin serum D vitamini düzeylerindeki düşüklük bu gruptaki annelerin Grup B'de bulunan annelere göre gebelikleri boyunca daha kısa süre D vitamini almaları veya daha az güneşlenmiş olmaları ile açıklanabilir. Grup A'daki annelerin serum D vitamini düzeyleri gerçekten düşük ise bu durumun serum Ca ve P düzeylerinde düşüklük ve ALP ve PTH düzeylerinde yükseklik ile karakterize olan biyokimyasal değişikliklere yol açması beklenir. Normal serum D vitamini düzeyi, serum PTH düzeyini normal sınırlarda tutan PTH düzeyi olarak bilinmektedir. Öte yandan yeterli D vitamini düzeyine sahip sağlıklı erişkinlerden oluşan büyük bir kohort çalışmada D vitamininin serum PTH düzeyi üzerine olan biyolojik etkisinin serum DVBP'den tamamen bağımsız olduğu da bulunmuştur (49). Grup A'da yer alan annelerde başta serum PTH düzeyi olmak üzere Ca, P ve ALP düzeylerinde beklenen değişimin olmaması bu gruptaki annelerde serum D vitamini eksikliğinin gerçek bir durum olmadığını düşündürmektedir. Çalışmaya alınan annelere oral yolla idame (400 ünite/gün) D vitamini verilmesini takiben doğumdan sonraki 45-60. günlerde alınan serum DVBP düzeyinin farklı olmadığı saptanırken, serum Ca ve D vitamini düzeylerinde normal sınırlar içinde kalan anlamlı artışlar tespit edildi. Bu bulgu doğum sonrası 45-60. günlerde serum DVBP düzeyinin hala yüksek seyredebileceğini ve idame D vitamininin yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda Grup A ve Grup B içinde yer alan bebekler arasında gebelik haftası, antropometrik ölçümler, serum Ca, P, Mg, ALP ve PTH düzeyleri bakımından

anlamli farklılık olmamasına karşılık, Grup A'da serum D vitamini düzeyinin anlamli olarak daha düşük ve DVBP düzeyinin anlamli olarak yüksek olduğu saptandı. Yukarıdaki açıklamaya uygun olarak Grup A'da yer alan bebeklerin de gerçek bir D vitamini eksikliğine sahip olmadıkları söylenebilir. Bu bebeklere idame (400 ünite/gün) D vitamini verilmesini takiben 45-60. günlerde serum DVBP düzeyinde anlamli bir farklılık olmamasına karşılık, normal sınırlar içinde olmakla birlikte serum Ca ve D vitamini düzeylerinde anlamli bir artış ve PTH düzeylerinde anlamli bir azalma saptanmıştır. Bu bulgu postnatal 45-60. günlerde serum DVBP düzeyinin hala yüksek bulunabildiğini ve sadece idame D vitamini verilmesinin yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Serum D vitamini ölçümündeki en temel zorluk DVBP ile bağılı halde olan D vitaminini serbestleştirmektir. Bu durum serum D vitamini ölçümünü etkileyebilir. Gebeler, diyaliz hastaları ve kritik hastaların dâhil edildiği bir çalışmada tandem kitle spektroskopisi, Architect, Centaur, immunassayler, Liaison, Elecsys-Roche® ve RIA gibi farklı ölçüm yöntemleri kullanılarak aynı serumda D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Tandem kitle spektroskopisinin altın standart olarak kabul edildiği bu çalışmada Elecsys-Roche® ve RIA ölçüm yöntemlerinde farklılık bulunmazken, diğer dört ölçüm metodunda serum D vitamini düzeyinin anlamli olarak düşük olduğu saptanmıştır (50). Tam otomatize sistemler özellikle DVBP düzeyinin yüksek olduğu durumlarda D vitaminini DVBP'den tam olarak ekstrakte edememektedir. Böyle bir yetersiz ekstraksiyon düşük 25(OH)D3 düzeylerine neden olabilir (50). Bu durum tüm tahlil yöntemlerinin tüm hasta gruplarında D vitamini ölçümü için uygun olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda D vitamini ölçümü için immünoassay yöntemi kullanılmıştır. Buna göre Grup A'da yer alan anne ve onların bebeklerinde serum D vitamini düzeyinin neden düşük bulunduğu anlaşılabilir. Grup A'da yer alan hem anne hem de onların bebeklerinde serum DVBP düzeyi ile D vitamini arasında bulunan negatif korelasyon bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Grup A'daki anne ve onların bebeklerinde D vitamini eksikliği ile tutarlı diğer biyokimyasal değişikliklerin olmaması doku düzeyinde DVBP'den D vitamini serbestleşmesinin yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız yenidoğanlarda serum DVBP ile D vitamini arasındaki ilişkinin incelendiği ilk çalışmadır. Yenidoğanlarda ve onların annelerinde serum Ca, P, ALP, PTH ve D vitamini düzeylerini içeren biyokimyasal parametreler dikkatle değerlendirilmelidir. Serum D vitamini düzeyinin hangi methodla ölçüldüğü bilinmelidir. Yenidoğanlarda serum D vitamini düzeyi düşük iken onların annelerinde bulunan serum D vitamini eksikliğini tanı koymada yeterli olmadığı akılda tutulmalıdır. Yenidoğanlarda ve onların annelerinde serum D vitamini düzeyi ile tutarlılık göstermeyen diğer biyokimyasal bulguların varlığında bu durumunun DVBP düzeyindeki yükseklikten kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumda yüksek doz D vitamini (sotos terapi) tedavisinden kaçınılmalı ve 400 ünite/günden oluşan idame D vitamini hem yenidoğanlara hem de onların annelerine oral yolla verilmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Grup A ve Grup B'de yer alan anneler arasında takvim yaşı ve giyim durumları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı.
2. Grup A ve Grup B'de yer alan anneler arasında gebelik boyunca D vitamininin kullanım süresi ve günlük güneşlenme süresi bakımından anlamlı farklılık bulundu.
3. Grup A ve Grup B'de yer alan anneler arasında serum Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri bakımından anlamlı farklılık tespit edilmedi.
4. Grup A'da yer alan annelerde serum D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük iken, DVBP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.
5. Grup A'daki annelerin doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca ve D vitamini düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulundu.
6. Grup A'daki annelerin doğum sonrası 45-60. günlerde serum P, Mg, ALP, PTH ve DVBP düzeylerinde farklılık olmadığı tespit edildi.
7. Grup A ve Grup B birleştirildiği zaman anne serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon saptandı.
8. Grup A ve Grup B'de yer alan bebekler arasında gestasyon haftası ve antropometrik ölçümler bakımından farklılık bulunmadı.
9. Grup A'daki bebeklerin doğum sonrası 45-60. günlerdeki antropometrik ölçümlerinin doğum anına göre anlamlı olarak arttığı saptandı.
10. Grup A ve Grup B'de yer alan bebekler arasında serum Ca, P, Mg ve PTH düzeyleri bakımından farklılık tespit edilmedi.
11. Grup A'da yer alan bebeklerde serum D vitamini düzeyinin anlamlı olarak düşük iken, DVBP düzeyinin anlamlı olarak yüksek saptandı.
12. Grup A'daki bebeklerin doğum sonrası 45-60. günlerde serum Ca ve D vitamini düzeylerinin anlamlı olarak artarken PTH düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bulundu.
13. Grup A'daki bebeklerin doğum sonrası 45-60. günlerde serum P ve DVBP düzeylerinin ise değişmediği tespit edildi.

14. Grup A ve Grup B birleştirildiği zaman bebek serum D vitamini ile DVBP düzeyleri arasındaki negatif korelasyon saptandı.

15. Yenidoğanlarda ve onların annelerinde serum D vitamini düşükken diğer biyokimyasal bulguların normal aralıkta olması durumunda, bu durumun DVBP düzeyindeki yükseklikten kaynaklanabileceği akılda tutulmalıdır. Böyle bir durumda yüksek doz D vitamini (sotos terapi) tedavisinden kaçınılmalı ve 400 ünite/günden oluşan profilaktik D vitamini dozu hem yenidoğanlara hem de onların annelerine oral yolla verilmelidir.



KAYNAKLAR

1. Saner G. Besin Gereksinimleri. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, editörler. Pediatri. 4.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi; 2011. p207-208.
2. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. Pediatrics 2008; 122; 398-418.
3. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011; 86(1): 50-60.
4. Greenbaum, LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2011.p200-209.
5. Hasanoğlu, A. Vitaminler, Eksiklikleri ,Fazlalıkları. İçinde: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, editörler. Temel Pediatri. 1. baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri ;2010. p31-35.
6. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 99-119.
7. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D Deficiency in Early Infancy. J. Nutr 2005; 135: 279–282.
8. . Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. Journal of Cellular Biochemistry 2003; 88: 296–307.
9. Holick MF. Vitamin D: A d-lightful solution for health . J Investig Med. 2011 August; 59(6): 872–80.
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences 1–4. Am J Clin Nutr 2008; 87(suppl): 1080–6.
11. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. Am J Clin Nutr 2004; 80(suppl): 1740–7.

12. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–78.
13. Bikle DD. Vitamin D: Newly Discovered Actions Require Reconsideration of Physiologic Requirement. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 June ; 21(6): 375–84.
14. William G. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 115–24.
15. Wacker M, and Holick MF. Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskelatal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111-48
16. Özkan B. D Vitamini Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2012; 8(2).
17. Choi YJ, Kim MK, Jeong SJ. Vitamin D deficiency in infants aged 1 to 6 months. *Korean J Pediatr* 2013;56(5): 205-10.
18. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D Effects on Pregnancy and the Placenta. *Placenta*. 2010; December; 31(12): 1027–34.
19. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2062–72.
20. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208-30.
21. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, et al. Günümüzde D Vitamini Yetersizliği ve Nütrisyonel Rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-41.
22. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(5): 548-51.
23. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews*, October 2008; 29(6): 726–76.

24. Lips P. Vitamin D Physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 4–8.
25. Montero-Odasso M, Gustavo Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005; 26: 203–19.
26. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, et al. Vitamin D status during Pregnancy and Aspects of Offspring Health. *Nutrients* 2010; 2: 389-407.
27. Özmen İ, Köse O. Vitamin D ve Deri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; 2: 77-83.
28. Dawodu A, Davidson B, Woo JG, et al. Sun Exposure and Vitamin D Supplementation in Relation to Vitamin D Status of Breastfeeding Mothers and Infants in the Global Exploration of Human Milk Study. *Nutrients* 2015; 7: 1081-93.
29. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-76.
30. Balubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D Deficiency in Childhood – A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 669-75.
31. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, et al. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infant. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003; 45: 315-20.
32. Principi N, Bianchini S, Baggi E, et al. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr* 2013; 52: 859–67.
33. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *International Journal of Women’s Health*. 2013; 5; 333-10.
34. Specker BL. Symposium 2: Vitamins in muscular and skeletal function Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? 70th Anniversary Conference on ‘Vitamins in early development and healthy ageing: impact on

infectious and chronic disease', Republic of Ireland, 15–17 June, 2011. Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71: 38–45.

35. Özkan B, Döneray H, Karacan M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 95–100.

36. Fleet JC, Schoch RD. Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium Absorption by Vitamin D and Other Factors. *Crit Rev Clin Lab Sci* . 2010 August ; 47(4): 181–95.

37. Özkan B. Nutritional Rickets. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(4): 137-43.

38. Gomme, P.T, Bertolini J. *Trends Biotechnol.* 2004; 22: 340.

39. McLeod, J.F., Cooke N.E. J, *Biol. Chem.* 1989; 264: 21760.

40. Bhan I. Vitamin D Binding Protein and Bone Health. *International Journal of Endocrinology* 2014; Article ID 561214: 1-5.

41. Delanghe JR, Speeckaert RMD, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 29: 773-86.

42. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D Binding Protein Impact on 25-Hydroxyvitamin D Levels under Different Physiologic and Pathologic Conditions. *International Journal of Endocrinology* 2014; Article ID 981581: 1- 6.

43. Schiodt F. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001; 36: 998.

44. Blanton D, Han Z, Bierschenk L, et al. Reduced serum vitamin D-binding protein levels are associated with type 1 diabetes. *Diabetes* 2011; 60(10): 2566–70.

45. Stokes CS, Volmer DA, Grunhage F, Lammert F. Vitamin D in chronic liver disease. *Liver International* 2013; 33(3): 338–52.

46. Denburg MR, Kalkwarf HJ, Boer IH, et al. Vitamin D bioavailability and catabolism in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2013; 28(9): 1843–53.
47. Moller UK, Streym S, Heickendorff L, et al. Effects of 25(OH)D concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. *European Journal of Clinical Nutrition* 2012; 66: 862–68.
48. Moller UK, Streym SV, Jensen LT et al. Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a crosssectional study. *Nutrients* 2013; 5(9): 3470–80.
49. Dastani Z, Berger C, Langsetmo L, et al. In healthy adults, biological activity of vitamin D, as assessed by serum PTH, is largely independent of DBP concentrations. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014; 29(2): 494–99.
50. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: Influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem.* 2012 Mar; 58(3): 543-8.

EKLER

EK-1 Hasta takip formu

Anne ve Bebeğin serum 25(OH)D düzeyine göre GRUBU:

A < 10 ng/dl

B > 20 ng/dl

	ANNENİN		BEBEĞİN	
	1. Vizit	2. Vizit	1. Vizit	2. Vizit
Adı-Soyadı				
Dosya numarası				
Telefon No				
Doğum tarihi/yaşı				
D vitamini dozu				
D vitamini süresi				
Giyim tarzı	Açık // Kapalı			
Güneşlenme zamanısaat/gün			
Cinsiyeti			Kız // Erkek	
Kayıt tarihi				
Postnatal yaş		güngün
Gestasyon haftası				
Vücut ağırlığı (gr)				
Boy (cm)				
Baş çevresi (cm)				
Ca (mg/dl)				
P (mg/dl)				
Mg (mg/dl)				
ALP (IU/l)				
PTH (pg/ml)				
25(OH)D (ng/ml)				
XXX				