

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**YENİDOĞANLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ  
VE  
NEONATAL HİPOKALSEMİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Büşra Yılmaz

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Canan Aygün

Samsun-2016

# TEŞEKKÜR

İhtiyacım olduğunda desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım; benim için bir öğretim üyesinden çok daha fazlasını ifade eden değerli hocam Prof. Dr. Canan Aygün'e,

Tezimin veri aşamasında ve yenidoğan eğitimimde emeği geçen sayın Prof. Dr. Şükrü Küçüködük'e

Uzmanlık eğitimim boyunca katkı ve desteklerinden dolayı başta Pediatri Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ayhan Dağdemir olmak üzere bütün hocalarıma,

Yeri geldiğinde hoca, yeri geldiğinde arkadaş olan; bilgi ve destekleriyle yanımda olan yan dal asistanı abla ve abilerime,

Dostluklarıyla eğitim sürecimi daha mutlu kılan sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin istatistik bölümünde emeği geçen sayın Dr. Erhan Çetinoğlu'na,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, mutluluğumu da üzüntümü de her zaman paylaşan aileme,

En zor zamanlarda bile yüzümü güldürmeyi başaran canım eşime teşekkürlerimi sunarım

# İÇİNDEKİLER

<b>Teşekkür</b> .....	<b>1</b>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>2</b>
<b>Kısaltmalar</b> .....	<b>3</b>
<b>Tablolar</b> .....	<b>5</b>
<b>Şekiller</b> .....	<b>6</b>
<b>Özet</b> .....	<b>7</b>
<b>Summary</b> .....	<b>9</b>
<b>1. Giriş ve Amaç</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Genel Bilgiler</b> .....	<b>13</b>
<b>3. Yöntem</b> .....	<b>31</b>
<b>4. Bulgular</b> .....	<b>33</b>
<b>5. Tartışma</b> .....	<b>38</b>
<b>6. Sonuçlar</b> .....	<b>43</b>
<b>7. Öneriler</b> .....	<b>45</b>
<b>8. Kaynaklar</b> .....	<b>46</b>

## KISALTMALAR

7DHC: 7-dehidrokolesterol

$\mu$ mol: mikromol

ALP: Alkalen fosfataz

Ca<sup>++</sup>: Kalsiyum

CaSR: Calcium sensing receptor (Kalsiyum algılayıcı reseptör)

DAB: Diyabetik anne bebeği

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

dl: desilitre

g: gram

HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi)

IU: İnternasyonal Ünite

L: litre

mg: milligram

Mg: Magnezyum

mmol: milimol

ml: mililitre

MSS: Merkezi sinir sistemi

ng: nanogram

OMÜ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi

P: Fosfor

pg: pikogram

PTH: Paratiroid hormon

RDS: Respiratuvar distres sendromu

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptörü

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



## TABLÖLAR

<b>Tablo 1.</b> D vitamini metabolitlerinin özellikleri .....	<b>18</b>
<b>Tablo 2.</b> Riketsin tarihçesi .....	<b>23</b>
<b>Tablo 3.</b> Rikets Nedenleri .....	<b>24</b>
<b>Tablo 4.</b> Çocuklarda yaşlara göre normal fosfor düzeyleri .....	<b>29</b>
<b>Tablo 5.</b> Çalışmaya alınan bebeklerin klinik özellikleri .....	<b>33</b>
<b>Tablo 6.</b> Bebeklerin cinsiyetine ve doğum haftasına göre D vitamini ... düzeyleri	<b>35</b>
<b>Tablo 7.</b> D vitamini düzeyleriyle erken ve geç hipokalsemi ilişkisi .....	<b>36</b>
<b>Tablo 8.</b> Annede diyabetin bebekte D vitamini düzeyleri ve .....	<b>37</b>
hipokalsemi ile ilişkisi	

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.</b> Ciltte D vitamini sentezi .....	<b>16</b>
<b>Şekil 2.</b> Karaciğer ve böbrekte D vitamini metabolizması .....	<b>17</b>
<b>Şekil 3.</b> $1\alpha$ hidroksilaz aktivitesini düzenleyen faktörler .....	<b>18</b>
<b>Şekil 4.</b> Serum kalsiyumunu düzenleyen mekanizmalar .....	<b>28</b>
<b>Şekil 5.</b> Çalışma grubunda D vitamini düzeylerinin dağılımı .....	<b>34</b>
<b>Şekil 6.</b> Kalsiyum düzeylerinin seyri .....	<b>35</b>



## ÖZET

**Giriş:** D vitamininin vücudumuzda birçok önemli görevi bulunmaktadır. Özellikle intrauterin ve erken bebeklik döneminde D vitamini kemik gelişimi, büyüme ve akciğer ve beyin gibi dokuların olgunlaşmasında rol alır. Fetus D vitamini açısından anneye bağımlıdır ve annedeki yetersizlik yenidoğanda da yetersizliğe yol açabilir. Bu çalışmada yenidoğanlardaki D vitamini düzeylerinin ve neonatal hipokalsemiyle ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** 1 Ocak 2014- 30 Haziran 2015 arasında doğup, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 750 bebeğin D vitamini, kalsiyum ve paratiroid hormon düzeyleri retrospektif olarak değerlendirildi. D vitamini düzeyleri ilk üç gün içinde bakıldı. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin <10 ng/ml olması ağır, 10-20 ng/ml arasında olması orta, 20-30 ng/ml arasında olması hafif D vitamini eksikliği; serum kalsiyum düzeyinin term bebeklerde 8 mg/dl'nin, prematürelde 7 mg/dl'nin altında olması hipokalsemi olarak kabul edildi. Doğum sonrası ilk hafta içinde izlenen hipokalsemi erken, bir haftadan sonra görülen geç hipokalsemi olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan bebeklerin %44'ü kız, %56'sı erkek; %38'i term %62'si pretermdi. Tüm bebeklerin ortalama 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 11,4±10,2 (0-153) idi. Sadece 30 (%4) bebeğin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi normal(>30 ng/ml) saptanırken 68'inde (%9) hafif, 234'ünde (%31) orta ve 418'inde (%56) ağır D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini düzeyleri ile cinsiyet, anne yaşı, gebelik haftası ya da doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı. Prematüre bebeklerin 79'unda (%17,2) erken neonatal hipokalsemi gelişti. Erken neonatal hipokalsemi saptanan prematürelerin D vitamini düzeyleri hipokalsemi saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü (p=0,02). Erken neonatal hipokalsemi saptanan term bebeklerle saptanmayanların D vitamini düzeyleri arasında ise anlamlı fark yoktu. Geç hipokalsemi saptanan term ve preterm bebeklerle saptanmayanların D vitamini düzeyleri arasında fark yoktu (term bebeklerde p=0,29; preterm bebeklerde p=0,27).



**Sonuç:** D vitamini eksikliği önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen ülkemizde yenidoğanlar için önemli bir sağlık problemidir. Çalışmamızda bebeklerin %56'sında ağır D vitamini eksikliği saptanmış ve D vitamini eksikliğinin prematürelde erken neonatal hipokalsemi ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak yenidoğan dönemindeki D vitamini eksikliğinin uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Neonatal D vitamini eksikliğinin önlenmesi için Sağlık Bakanlığı'nın 2011'de başlattığı, gebeliğin 12. haftasından doğum sonrası 6. aya kadar annelere 1200 IU/gün D vitamini desteği programı tüm sağlık çalışanınca uygulanmalıdır.



## SUMMARY

**Objective:** Vitamin D has many important functions in our body. Especially in intrauterine and early infancy periods, Vitamin D plays a major role in bone development, growth and the maturation of tissues such as lung and brain. Fetus is dependent on the mother in terms of Vitamin D and maternal Vitamin D deficiency results in a Vitamin D deficient newborn. The purpose of this study was to determine the levels of Vitamin D in newborns and to investigate the association between Vitamin D status of the baby and neonatal hypocalcaemia.

**Method:** Vitamin D, calcium and parathyroid hormone levels of 750 infants, born between January 1, 2014 and June 30, 2015 and followed in Ondokuz Mayıs University Neonatal Intensive Care Unit were analyzed retrospectively. Blood levels of Vitamin D were checked within 3 days after birth. A 25(OH)D<sub>3</sub> level of <10 ng/ml indicated severe, levels between 10- 20 ng/ml indicated moderate and levels between 20- 30 ng/ml indicated mild Vitamin D deficiency. Serum calcium levels below 8 mg/dl in term infants and below 7 mg/dl in preterm infants were accepted as hypocalcaemia. Hypocalcemia that developed within the first week after birth was defined as early, while hypocalcaemia after one week were defined as late hypocalcaemia.

**Results:** 44% of the infants in the study were girls, while 56% were boys; 38% were term and 62% were preterm. Average 25(OH)D<sub>3</sub> level of all infants was 11,4±10,2 (0-153) ng/ml. Only 30 (4%) infants had normal (>30 ng/ml) 25(OH)D<sub>3</sub> levels; 68 (9%) had mild, 234 (31%) had moderate and 418 (56%) had severe vitamin D deficiency. No correlation was found between Vitamin D levels and gender, mother's age, gestational week or birth weight. In 79 (17,2%) of preterms neonatal hypocalcaemia was observed. Vitamin D levels of the premature infants who had early neonatal hypocalcaemia were statistically significantly lower when compared with those who did not have early neonatal hypocalcaemia (p=0,02). No significant difference was found between the Vitamin D levels of the term infants who had early neonatal hypocalcaemia and

those who did not ( $p= 0.29$ ). No significant difference was found between the Vitamin D levels of the infants who had late neonatal hypocalcaemia and those who did not (in preterm  $p=0,27$ ; in term  $p=0,29$ ).

**Conclusion:** Although lack of Vitamin D is a preventable and curable, it is an important health problem for newborns in Turkey. In our study, 56% of the infants were found to have severe lack of Vitamin D and lack of Vitamin D was found to be associated with early neonatal hypocalcaemia in preterm newborns. However, long term effects of lack of Vitamin D in infancy are not fully known. In order to be able to prevent neonatal Vitamin D deficiency, 1200 IU/day vitamin D supplement to mothers from the 12<sup>th</sup> gestational week until the 6<sup>th</sup> month of birth, which was put into effect by the Ministry of Health in 2011, should be applied by all health workers.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, diğer bütün vitaminler gibi vücudumuz için büyük öneme sahiptir ve birçok görevi bilinmektedir(1,2,3,4). Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayarak kemik gelişimi etkiler (4). Aynı zamanda otokrin ve parakrin etkileri ile hücre çoğalmasında, büyüme ve gelişmesinde, anti-inflamatuar ve anti-enfektif süreçlerde ve insülin sentezinde ve nörolojik gelişimde rol oynar (2,3,5). Reseptörünün hücre çekirdeğinde olması, steroid yapısında olması, insan vücudunda sentezlenebilmesi ve birçok kritik süreçte görev alması, D vitamininin bir hormon gibi de değerlendirilmesine neden olmuştur (1, 6, 7, 8, 9, 10)

Vücudumuzdaki D vitamininin büyük kısmı endojen olarak sentezlenirken az miktarda D vitamini diyetle eksojen olarak alınabilir(1,11).

D vitamini düzeyinin vücuttaki en iyi göstergesi serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyidir; çünkü hem diyetle alınan hem de ciltte endojen üretilen D vitamini düzeyini gösterir (1, 12).

Tüm dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerde D vitamini eksikliği büyük sorun oluşturmaktadır. D vitamini eksikliği için bilinen risk faktörlerinden bazıları güneş ışığı ile temasın azlığı, beslenme durumu, koyu cilt ve süt çocukları için anne sütü ile beslenmedir (13). D vitamininin anne sütüne geçişi oldukça kısıtlıdır (13).

Ülkemizde annelerde vitamin D yetersizliğinin %80 gibi yüksek oranlarda olduğu bildirilmektedir (5). Bununla birlikte Türkiye’de gebelerde de D vitamini eksikliği sık görülen bir problemdir (1, 5, 14, 15). Çalışmalarda D vitamini desteği kullanımı, iklim ve yaşam şartlarının D vitamini düzeyi üzerine etkileri gösterilmiştir (1, 5, 14,16,17,18).

Fetus Vitamin D için anneye bağımlıdır ve 25(OH)D<sub>3</sub> plasentadan geçer. Umbilikal kord D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu (serum 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini düzeyi) ile yakından ilişkilidir. Kordon kanındaki

25(OH)D<sub>3</sub>düzeyi, maternal dolaşımdakinin%50-60'ı kadardır (14). Vitamin D intrauterin dönemde fetüsün gelişiminde önemli rol oynar; özellikle kemik gelişiminde ve kalsiyum fosfor metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir (19, 20, 21). Merkezi sinir sisteminde (MSS) birçok bölgede D vitamini reseptörünün bulunması ve beyin dokusunda 1- $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin gösterilmesi ile gebelikteki D vitamininin bebeğin nörolojik gelişimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (5). Bunun yanında fetal hayattaki D vitaminin doğumdan sonra immün fonksiyonları düzenleme ve kronik hastalıklardan koruma özelliği olduğu düşünülmektedir (5).

Fetal hayatta annedeki D vitamini eksikliği gestasyonel diyabet (22), preeklampsi (23), düşük doğum ağırlığı (24, 25) sıklığını artırabilir;erken doğumlara neden olabilir (26). Yenidoğanda hipokalsemik konvülsiyon, hipokalsemik dilate kardiyomiyopati, osteomalazi ve çocukluk döneminde rikets gibi belirtilerle karşımıza çıkabilir (27). Bu bulgular D vitamininin sağlıklı bir gebelik sürecinde ve çocukların büyümesinde önemli rol oynadığını, fetal yaşamdan itibaren D vitamini yetersizliğinin riketsle birlikte diğer olumsuz sonuçlarına dikkat etmemiz gerektiğini ve D vitamini eksikliğinin anne ve bebeğin ortak sorunu olduğunu göstermektedir (28, 29, 30, 31, 32). Perinatal D vitamini eksikliği tanımlaması son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır (33).

Bu çalışmada;

- Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde D vitamini düzeylerinin belirlenerek, düşük D vitamini düzeylerinin bölgemiz için bir sağlık sorunu olup olmadığının saptanması,
- Düşük D vitamini düzeyleriyle erken neonatal hipokalsemi arasında bağlantı olup olmadığını belirlenmesi,
- D vitamini düzeylerini etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D VİTAMİNİ

#### 2.1.1. D Vitamini Tanımı:

D vitamini steroid yapısında, yağda eriyen bir vitamindir (1, 6, 7, 8). Diğer vitaminlerden farklı olarak insan vücudunda sentezlenebilir ve reseptörü hücre içindedir (1, 6, 7). Kalsiyum fosfor metabolizması, hücre çoğalması ve büyümesi, nörolojik gelişim, anti-inflamatuar süreçler, insülin sentezi gibi birçok kritik görevde rol alır (2, 3, 5). Son yıllarda bu özelliklerinden dolayı D vitamini bir hormon olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (1, 6, 7, 8, 34, 35).

D vitamininin iki çeşidi bitkisel kaynaklı ergokalsiferol (D<sub>2</sub>) ve hayvansal kaynaklı kolekalsiferol (D<sub>3</sub>), kimyasal olarak yan zincirlerinin farklı olması ile ayrılır (35). Bu kimyasal farklılık metabolizmalarında D vitamini bağlayıcı proteinlerinde de farklılığa sebep olur ancak aktif metabolitlerinin biyolojik aktiviteleri benzerdir (35).

#### 2.1.2. D Vitamininin Kaynağı:

D vitamini, %90 oranında güneş ışığı ile öncüllerinden endojen sentezlenirken, %10 gibi az bir kısmı da diyetle alınır (15, 36). Diyetle alınan D vitamini çok az besinde; özellikle balık, et ve yumurtada bulunur (11).

290-320 nm dalga boyunda Ultraviyole B (UVB) ışınları ciltte provitamin D'nin vitamin D'ye çevrilmesini sağlar (15, 34, 36). Güneş ışığına maruz kalma süresi ve ışınların geliş açısı D vitamini yapımını etkiler (8).

#### **Ciltte vitamin D sentezini etkileyen faktörler:**

- **Cilt rengi:** Melanin güneş ışıkları açısından etkin bir filtredir. 290nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip UVB fotonlarını emerek epidermiste provitamin D<sub>3</sub> ile yarışır, prokolekalsiferol'un fotosentezini azaltır (37, 38, 39, 40).

Zenciler gibi koyu renk cilde sahip insanlarda cildin D vitamini sentezleme yeteneğinde %99 azalma olduğu tespit edilmiştir (41).

- **Yaş:** Yaş arttıkça ciltteki vitamin D öncülü olan 7-dehidrokolesterol'un düzeyi azalır. Bu da cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır (42).

- **Dış faktörler:** Güneş ışığına maruziyetle ciltte 7-dehidrokolesterol (7DHC) prekolekalsiferol'e dönüşür. Bu nedenle güneş ışığına maruziyetin süresi, güneş alan cilt yüzdesi, güneş ışınlarının geliş açısı ciltteki D vitamini sentezini etkiler (35, 40, 41).

Ozon tabakasının kloroflorohidrokarbonlar nedeniyle incelmesinin bir sonucu olarak daha dar dalga boyunda (yaklaşık 295-300 nm) fotonlar yeryüzüne ulaşır ve mevcut 7DHC'nin %65 kadarı prekolekalsiferole dönüştürülebilir (43). Buna göre ozon tabakasının incilmesi sonucunda cilt hasarları ve cilt kanserlerinde artış olmakla birlikte değişmiş dalga boylarında yeryüzüne ulaşan UVB fotonları D vitamini intoksikasyonuna yol açabilecektir (34). Hava kirliliği de emilebilen UVB fotonu miktarını azalttığı için ciltteki D vitamini sentezini azaltarak D vitamini eksikliğine yol açabilir (39).

Güneş koruyucular (özellikle faktör >15) cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önler ancak güneşin ciltteki D vitamini sentezini sağlaması gibi iyi etkilerini de önlemektedir. Sekiz faktörlü güneş koruyucular bile dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub> miktarındaki artışın önüne geçer. On beş faktörlü güneş koruyucular vitamin D'nin ciltteki sentezini %99 oranında azaltırlar (44).

Birçok giysi UVB'yi emer. Yapılan bir çalışmada renk ve kumaş türü fark etmeksizin kullanılan giysilerle 40 dakika kadar güneş ışığına maruz kalındığında bile dolaşımdaki 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinde artış olmadığı saptamıştır (45).

- **Mevsimler ve enlem:** Yaz aylarında serum D vitamini düzeyleri kış aylarına göre daha yüksektir. Özellikle Haziran ve Temmuz aylarında ciltte D vitamini sentezi maksimuma ulaşır (46, 47, 48, 49). Ayrıca Ekvator'a yakın ülkelerdeki serum 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonu daha yüksektir (50).

Türkiye için özellikle Nisan-Eylül aylarında saat 11.00-15.00 arasında her gün 15-20 dakika vücudun %40'ı açık olacak şekilde güneş alımının D vitamini sentezi için yeterli olduğu düşünülmektedir. Camdan kırılarak gelen güneş ışınının etkisi yoktur (34).

### 2.1.3. D Vitamini Metabolizması

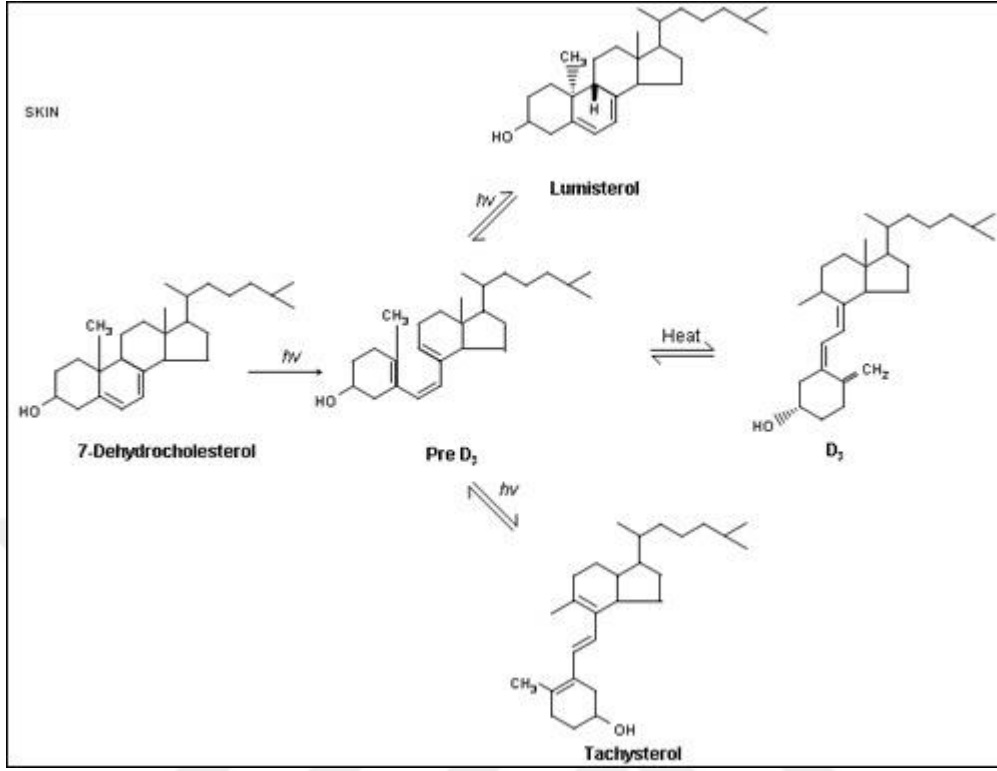
D vitamini iki şekilde oluşur.:

1. Diyetle alınan vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) ve D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ince barsaklardan emilir. Depolanmayan bir kısmı ise karaciğerde hepatosit mikrozomlarında 25-hidroksikolekalsiferole [25(OH)D<sub>3</sub>] veya 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D<sub>2</sub>] çevrilerek dolaşıma katılır (34, 35).

2. Endojen olarak karaciğerde kolesterolden 7DHC sentezlenir. Periferik kana geçerek epidermise gelen 7DHC, güneşin 290-320 nm UVB ışınlarıyla prekolekalsiferole (preD<sub>3</sub>) dönüşür. Oluşan pre D<sub>3</sub>'ün bir kısmı non enzimatik termal reaksiyon ile kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) isimli izomerine dönüşür. Termal izomerizasyon reaksiyonu çevre ısısından bağımsız olarak ısı sabit kalan dermoepidermal bileşkede gerçekleşir ve 2-3 gün sürebilir. Ciltteki pre D<sub>3</sub> miktarı 7-DHC konsantrasyonunun %10-15'inden daha fazla olamaz bu nedenle Pre D<sub>3</sub>'ün kolekalsiferole dönüşmeyen kısmı ise UV etkisi ile inaktif izomerleri olan taşisterol ve lumisterole dönüşür (34, 51). Böylece ciltte pre D<sub>3</sub> yapımı devam eder (34, 51). Ciltte D vitamini sentezi Şekil 1'de verilmiştir (51).



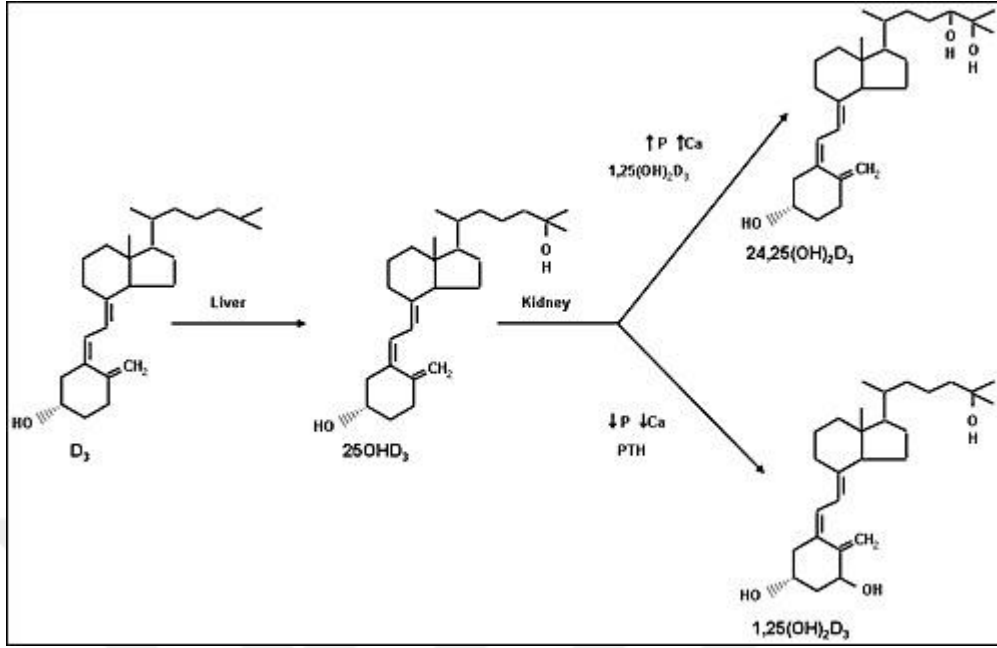
**Şekil 1.** Ciltte D vitamini sentezi



Ciltte sentezlenen kolekalsiferol (D<sub>3</sub>) periferik kana geçerek D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere gelir (34, 51). Karaciğere gelen D vitamininin bir kısmı yağ, kas ve karaciğer dokusunda depolanırken depolanmayan önemli bir kısmı hepatosit mikrozomlarında 25-hidroksikolekalsiferol'e (25(OH)D<sub>3</sub>) dönüşerek kana geçerse de az bir kısmı enterohepatik dolaşıma katılır (51). **Serumda 25(OH)D<sub>3</sub>'ün yarı ömrü 12-19 gündür. 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin D'nin yarı ömrü en uzun ve en stabil metabolitidir ve serumdaki en iyi göstergesidir (34, 51).**

Plazmadaki 25(OH)D<sub>3</sub> ve 25(OH)D<sub>2</sub>, böbreğin proksimal tübül hücrelerine gelir ve 1 $\alpha$  hidroksilaz enziminin etkisiyle mitokondride 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> veya 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>'ye (kalsitriol) dönüşerek en aktif D Vitamini metabolitini oluşturur (34, 51). Serumdaki 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>düzeyleri 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin %0.1'i kadardır ancak etki gücü 100 kat daha güçlüdür (34, 51). Karaciğer ve böbrekte D vitamini metabolizması şekil 2'de verilmiştir (51).

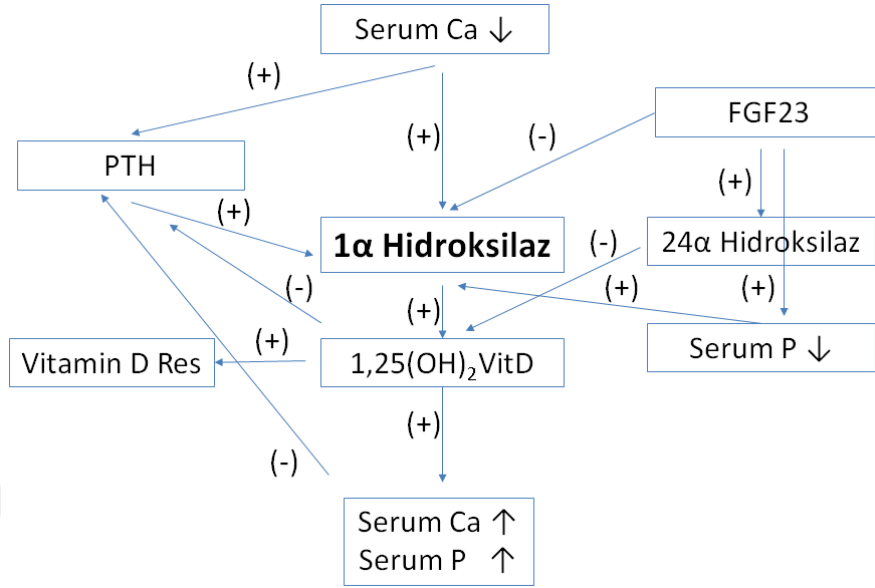
**Şekil 2.**Karaciğer ve böbrekte D vitamini metabolizması



Glomerüler filtrasyon 50 mL/dakika'nın altına inerse böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımı azalır ve Ca<sup>++</sup> malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve sonuçta osteoporoz ve osteomalazi meydana gelir (34).

Mitokondriyal bir enzim olan 1 $\alpha$  hidroksilaz feed-back mekanizması ile sıkı bir kontroledir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> arttığında negatif feed-back ile 25(OH)D<sub>3</sub> yapımı inhibe olur. Parathormon (PTH), böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını etkileyen en önemli faktördür. Artan PTH 1 $\alpha$  hidroksilaz gen ekspresyonunu artırarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini uyarır. Serum kalsiyum ve fosforu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını etkiler. PTH, kalsiyum ve fosfor normale döndüğünde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inaktif metabolitlerine dönüşür (52). D Vitamini eksikliğinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin sentezi en yüksek seviyededir. Fosfor, böbrekte 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi üzerine etki eden faktörlerden biridir. Fosfor eksikliği sonucunda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yoğunluğundaki artışla kalsiyum ve fosforun bağırsaklardan emilimi artar. fosfordan başka prolaktin, büyüme hormonu, insülin ve kalsitonin de 1 $\alpha$  hidroksilazın uyarılmasına neden olur (10, 34, 53). 1- $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini düzenleyen faktörler Şekil 3'te gösterilmiştir.

**Şekil 3.** 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesini düzenleyen faktörler



Hem 25(OH)D<sub>3</sub> hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 24,25 hidroksilaz enzimiyle biyolojik olarak inaktif olan 24,25(OH)D<sub>3</sub>'e dönüştürülür ve suda eriyen kalsitroik asite katabolize edilir. Dolaşımdaki 24,25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile yakından ilişkilidir (34). D vitamini metabolitlerinin özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1.** D vitamini metabolitlerinin özellikleri

Metabolit	Öncülü	Sentezlendiği yer	Yarı ömür
Kolekalsiferol	7DHC	Cilt	24 saat
Kalsidiol	Kolekalsiferol	karaciğer	2-3 hafta
Kalsitriol	25(OH)D <sub>3</sub>	Böbrek	4-6 saat

#### **2.1.4. D Vitamininin Vücuttaki Etkileri**

D Vitamininin en aktif metaboliti olan kalsitriol son yıllarda bir hormon olarak değerlendirilmektedir (34, 35, 51). Kalsitriol etkisini genomik ya da nongenomik olarak gösterir. Genomik etkisi hücre çekirdeğindeki Vitamin D Reseptörü (VDR) ile olur, nongenomik etki ise voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanalları ile gerçekleşir (35, 51).

D vitamini metabolitleri sistemik dolaşımında ve birçok dokuda hücre içinde kalsiyum dengesinde rol oynar. Bu etkisini barsakta kalsiyum ve fosfor emilimini kolaylaştırıp, böbreklerden fosfor geri emilimini uyararak yapar. D vitamini olmadığında diyetdeki kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı barsaktan emilir. Kemik mineral metabolizmasına doğrudan etkisi vardır (34).

Vitamin D için asıl hedef vücuttaki kalsiyum dengesini sağlamak olmakla birlikte VDR'nin endotel, makrofajlar, beyin, kolon, prostat, düz kas, kalp kası gibi 30'dan fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Dolaşımdaki  $1,25(OH)_2D_3$  hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, çekirdekteki VDR'ye sitozolik bir hormon gibi bağlanır. Bu bölgelerde lokal olarak  $1,25(OH)_2D_3$  üretilebilmektedir. D vitamini özellikle bu bölgelerde 200 kadar geni (Osteokalsin, osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) düzenleyerek hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını, pankreastan insülin, böbrekten renin, lenfositlerden sitokin salınımını kontrol eder (34, 51). Son yıllarda  $1,25(OH)_2D_3$ 'ün sinir büyüme faktörü gibi proteinlerin indüksiyonu ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği ileri sürülmektedir (34, 35).

#### **2.1.5. Fetal Hayat ve D vitamini**

Fetus Vitamin D için anneye bağımlıdır ve  $25(OH)D_3$  plasentadan geçer. Umbilikal kord D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu (serum  $25(OH)D_3$  vitamini düzeyi) ile yakından ilişkilidir. Kordon kanındaki  $25(OH)D_3$  düzeyi annenin düzeyinin %50-60'ı kadardır (28, 54). Bu ilişkinin doğrusal olduğu ve farmakolojik dozlarda D vitamini alımında da geçerli olduğu

saptanmıştır. Annedeki D vitamini düzeyinin yüksek olması, anneden fetüse 25(OH)D<sub>3</sub> geçişini kolaylaştırır (54). Bu nedenle yenidoğan bebeklerde D vitamini düşüklüğünün en olası sebebi annedeki D vitamini eksikliğidir.

Gebelik boyunca anneye uygulanan D Vitamini destek dozu ile kord kanında ölçülen 25(OH)D<sub>3</sub> ve kalsiyum düzeyleri arasında yakın ilişki gösterilmiştir (28). Erken gebelikteki yüksek serum D vitamini düzeyi doğumdaki kemik mineral dansitesini arttırmaktadır (20). Avusturalya'dan yapılan Rodda ve ark. çalışmasında gebelik boyunca D vitamini desteği verilen 22 annenin 18'inin bebeğinde kord kanında D vitamini düzeyi >50 nmol/L üzerinde saptanmıştır. Diğer üç annenin de D vitaminini düzenli kullanmadığı tespit edilmiştir. Buna karşın D vitamini desteği verilmeyen 23 annenin sadece üçünün bebeğinde kord kanında D vitamini düzeyi >50 nmol/L'dir (56).

Gebelikte fetal kemik mineralizasyonunun gelişmesi için gereken kalsiyumun sağlanması amacıyla annenin D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında önemli değişiklikler meydana gelir. Fetus kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından anneye bağımlıdır (14, 33). Annenin 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> konsantrasyonu gebeliğin son üç ayında artar. Bu artışın plasentadaki senteze bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Yapılan çalışmalar plasental vitamin D reseptörü ile anne kanındaki D vitamini düzeyinin ve anneden fetüse kalsiyum transferinin ilişkili olduğunu göstermiştir (55).

İngiltere'de 198 çocuğu kapsayan 2006 tarihli bir çalışmada annenin gebelikte D vitamini desteği kullanımının çocukluktaki kemik kitlesiyle dikkat çekici şekilde bağlantılı olduğunu göstermektedir (19). Bu etkilerinin yanı sıra, maternal D Vitamini düzeyinin hem doğumdan hemen sonraki, hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Merkezi sinir sisteminde birçok bölgede vitamin D reseptörü bulunmakta ve beyin dokusunda 1 $\alpha$  hidroksilaz aktivitesi olduğu bilinmektedir (5).

Bu kadar çok görevi olan D vitamininin fetal hayatta uygun düzeylerde olması sağlıklı bir rahim içi gelişim için şarttır.

### **2.1.6. D Vitamini Eksikliği**

Sağlıklı bir kemik ve vücut gelişimi için yeterli serum D vitamini düzeyleri önemlidir. İnsan vücudu normal kalsiyum düzeylerini devam ettirebilmek için D vitamininin metabolizmasında çok kısa zamanda değişiklikler yapar. Serum kalsiyum düzeyinde ufak bir düşme ile paratiroid hücre membranındaki kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından algılanır ve PTH salınımı artırılır. PTH böbreklerde 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümünü artırır. Oluşmuş 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Serum kalsiyum düzeyi normale geldiğinde bu eksen osteosit kaynaklı fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) tarafından baskılanır (34, 51).

2016 şubat ayında D vitamini ve rikets ile ilgili yayımlanan uzlaşma raporunda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri <50 nmol/L (20 ng/ml) olması D vitamini eksikliği, bu değerini üzeri ise D vitamini yeterliliği olarak tanımlanmıştır (kanıt düzeyi 1 yani konu ile ilgili yeterli miktarda randomize kontrollü çalışma mevcut) (12). Ancak son zamanlarda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri <30 ng/ml olduğunda PTH düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Bu nedenle 20-30 ng/ml arasındaki düzeyler de göreceli D vitamini eksikliği kabul edilir (1).

Hiperkalsemi ve PTH düzeylerinin baskılanması ile birlikte D vitamini düzeylerinin 250 nmol/L (100 ng/ml) üzerinde olması D vitamini toksitesi olarak tanımlanmıştır (12).

Gebelikte annenin D vitamininin düşük olmasının gestasyonel diyabet (22), preeklampsi (23), fetal gelişim geriliği (24, 25) ve preterm doğumlara neden olabilir ve bununla ilişkili olarak da prematürlerde D vitamini eksikliği görülme riski daha yüksektir (26). Bununla birlikte günümüzde gestasyonel yaş ile doğumdaki D vitamini düzeyi arasındaki bağlantı tam olarak bilinmemektedir (26). Yenidoğan döneminde ise konjenital riketse sebep olabilir. Konjenital riketste kas tonusunda azalma, kraniyotabes, tremor

epizotları, hipokalsemi, yüksek serum alkalen fosfataz, azalmış 25(OH)D<sub>3</sub>, sekonder hiperparatroidizm ve hipokalsemiye bağı dirençli konvülsiyonlar gelişebilir (27).

Çocuklarda D Vitamini eksikliği, çok çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bunlardan en sık görülen nutrisyonel riketstir. D vitaminin eksikliğinde kemik matriks kollajeninin mineralizasyonu için gerekli olan kalsiyum ve fosfor barsaklardan emilemez ve gelişmesini tamamlamamış kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliği oluşur. Bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir (34).

Riketsin klinik bulguları ortaya çıkmaksızın D Vitamini yetersizliği olduğunda vücut aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyini artırarak kemikten kalsiyum mobilizasyonu sağlar ve kan kalsiyumunu normal sınırlarda tutar. Bu durum kemik mineralizasyonunu olumsuz yönde etkiler. Subklinik D Vitamini eksikliği olan bu durumda serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve PTH düzeyi yüksekken serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi düşük ölçülür. Bu durum, 25(OH)D<sub>3</sub>'nin sadece bir öncül veya depo şekli olmaktan öte aktif hormon görevi yaptığına da işaret etmektedir (37).

Riketsin klinik bulguları, epifizyal kıkırdağın gelişiminin bozulmasına ve dolayısıyla büyüme plağında mineralize olamayan osteoid doku birikimine, genel mineralizasyon yetersizliği ve osteotropik hormonların {PTH ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>} etkisiyle kemik sağlamlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum, fosfor düzeyindeki değişikliklere bağlıdır (7, 37, 57, 58).

Riketsin tarihçesi 500-750 milyon yıl önceye dayanır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Riketsin tarihçesi

300-500 milyon yıl önce		Kalsifiye olmuş iskeletler
MS 2. yüzyıl	Efes’li Soranus	Çocuklarda riketsi tarif etti
1645	Glisson	İngiltere’de şehirli çocuklarda rikets: İngiliz hastalığı
1822	Sniadecki	Güneş ışığının iyileştirici etkisi
1912	Hopkins	Vitaminleri gösterdi
1921	Mellaby	Yağda eriyen D vitamini tanımlandı
1923	Goldblatt ve Soames	Ciltte UV etkisi ile D vitamini öncüllerinden D vitamini oluşturulduğunu gösterdi
1930	Windaus	D vitamininin kimyasal yapısı
1937	Albright	D vitaminine dirençli raşitizm
1950’ler	Carlson ve Nikolaysen	D vitamini ile yiyeceklerdeki kalsiyumun emilimi arasındaki bağlantıyı gösterdi
1968	De Luca	Karaciğerde 25(OH)D vitamini sentezi
1970	Kodicek ve Fraser	Böbrekte kalsitriol sentezi tanımlandı
1975	Haussler	D vitamininin nükleer reseptörü tanımlandı
1988	Baker	D vitamini reseptörü klonlandı
1997	Fu ve ark.	1 $\alpha$ hidroksilaz klonladı



Riketsin nedenleri Tablo 3'te verilmiştir (70).

**Tablo 3.** Rikets Nedenleri

<p><b>1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı</b></p> <p>a) Yetersiz güneş ışını b) Alınan yiyeceklerin D vitamini içeriklerinin düşük olması c) Hamilelikte kötü beslenme d) Koyu cilt rengi</p>
<p><b>2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi</b></p> <p>a) Kolestatik karaciğer hastalıkları b) Pankreatik yetmezlik c) Biliyer obstrüksiyon d) Çölyak hastalığı e) Kısa bağırsak sendromu</p>
<p><b>3. D Vitaminini metabolizması bozuklukları</b></p> <p>a) Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin...) b) Bozuk 25(OH)D<sub>3</sub> vitamini yapımı c) Diffüz karaciğer hastalığı d) Düşük 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> vitamini sentezi e) İlerlemiş renal hastalıklar f) Kalıtsal renal 1<math>\alpha</math> hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1)</p>
<p><b>4. 1,25 dihidroksi D vitaminine son organ direnci</b> (D vitamini reseptörlerinin yokluğu ya da bozuk oluşu: D vitamini bağımlı raşitizm tip 2)</p>
<p><b>5. Yüksek fosfat tüketimi</b></p> <p>a) Alüminyum hidroksit içeren fosfat bağlayıcı antiasitlerin kullanımına bağlı fosfat emiliminin bozulması b) Renal tübüllerden aşırı fosfat atılımı (X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm)</p>

Rikets, epifizlerin kapanmasına kadar yaşamın her döneminde görülebilmekle birlikte hastaların büyük çoğunluğu 1,5 yaşından önce yani büyümenin en hızlı olduğu dönemde görülmektedir (7, 37, 57, 58).

Riketste ilk bir yaşta kadar el ve ayak bileklerinde genişleme, göğüs kafesinde kostokondral bileşkelere genişleme (raşitik rosary), alt kostalarda yumuşamaya bağlı diyafragmanın içeriye çekilmesi sonucu Harrison Oluğu görünümü, kraniotabes, süturlerde genişlik ve ön fontanel kapanmasında gecikme görülebilir (59).

Çocuk yürümeye başladıktan sonra kas ve kemik zayıflığı sonucu deformiteler belirginleşir, O-bacak deformitesi, tokmak dizler oluşur. Kas zayıflığı daha çok proksimal miyopati şeklindedir. Merdiven çıkmakta, oturulan yerden kalkmakta güçlük, ördek-vari yürüyüşle karakterizedir. “Kaput quadratum” görünümü olabilir. Dişlerin çıkması gecikir (34, 59).

Daha büyük çocuklarda halsizlik ve kemik ağrıları ön plandadır. Ergenlik döneminde radyolojik ve biyokimyasal bulgular siliktir. Bu yaşlarda X-bacak deformitesi görülebilir. Hipokalsemik bulgular özellikle tetani ile kendini gösterir (59).

Rikets düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için serum Ca, P düzeyleri, ALP aktivitesi, PTH düzeylerine bakılır. Genel olarak D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi ve artmış ALP titresiyile sonuçlanır (60, 61).

Erken tanıda en uygunu el bileği grafisidir. Kemiklerin distal metafiz uçları genişler, kemik kısım distale doğru konkavlaşır (raşitik kadeh) ve düzensizleşir. Şaftların yoğunlukları azalır. Yaş ağaç kırıkları görülebilir (62).

Tedavide 2000 IU/gün D vitamini verilmesi gerekir. İhtiyaçtan fazlası kesinlikle verilmemelidir. Tedavi başlangıcında ALP aktivitesinde yükselme gösterirse de 2 - 4 hafta içinde normale iner. 2000 IU'lık günlük dozun üç ay devamı gerekebilir (34).

Uyumsuzluk nedeniyle günlük tedavinin sürdürülmeyeceği düşünülen olgularda ve malabsorpsiyon durumlarında 150,000 – 300,000 IU bir seferliğine oral ya da intramuskuler verilebilir (Stoss tedavisi) (63, 64). Ancak son

yayınlarında stoss tedavisi önerilmemektedir (34). Aç kemik sendromu açısından özellikler hipokalsemi saptanmış olgularda oral 500 mg/gün kalsiyum tedavisi yaş ve kilo ayırt edilmeksizin başlanmalıdır (34).

Aktif D vitamini metabolitlerinin nutrisyonel raşitizm tedavisinde yeri yoktur (63, 65).

Radyolojik iyileşme belirtileri bir kaç hafta içinde metafizde kalsifikasyon hattı ile kendini gösterir. Bacaklarda oluşan deformitelerin düzelmesi yıllar alabilir (63).

Son yıllarda D vitamini eksikliği ile rikets dışında birçok hastalık arasındaki bağlantı araştırılmaktadır. D vitamini eksikliğinin monosit ve makrofajların immün yanıtı bozarak tüberküloz gibi enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (66, 67). İmmün sistem hücrelerinde VDR'nin varlığı gösterilmiştir. Birçok otoimmün hastalığın D vitamini eksikliği ile bağlantısı hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (34) D vitamini eksikliğinde ayrıca diyabet, astım ve atopi, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserlerin sıklığında artış bildirilmektedir (29, 32, 68).

## 2.2. KALSİYUM VE FOSFOR

Kalsiyum, fosforla birlikte kemiğin ana minerallerini oluşturur ve vücutta en fazla bulunan katyondur. %99'u kemikte hidroksiapatit kristalleri olarak depolanırken geri kalan %1'i ise serumda bulunur (69). Serum kalsiyum normal değeri 8,8-10,3 mg/dl'dir. ( $1 \text{ mg/dL} = 0,25 \text{ mmol/L} = 0,5 \text{ mEq/L}$ ) Normal kan pH'sında (7.40) serum total kalsiyumunun %40'ı albümine bağlı olarak taşınırken %15'i sitrat, sülfat, fosfat gibi iyonlara bağlanır, %45'i de iyonize olarak serbest halde dolaşır. Etkin kısmı iyonize kalsiyumdur (7, 70, 71).

Serum pH' sı total vücut kalsiyum miktarını etkilememekle birlikte iyonize kalsiyum miktarını etkiler. Akut alkalozda kalsiyumun albümine bağlanması artar ve serum iyonize kalsiyumu düşerek hipokalsemi semptomlarının ortaya

çıkması kolaylaşır (7, 65, 70). Bu nedenle asidoz tedavileri sırasında verilecek bikarbonatın miktarı ve verilmiş hızı dikkatle ayarlanmalıdır.

Serum albümin yoğunluğundaki değişiklikler esas olarak total kalsiyum yoğunluğuna yansır (7). Her 1 g albümin yaklaşık olarak 0,8 mg/dl kalsiyum bağlar. Serum albümin yoğunluğu düşüklüğünde düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanır:

$$\text{Düzeltilmiş Serum Ca}^{++} (\text{mg/dl}) = (\text{Albümin Açığı} \times 0,8) + \text{Ölçülen Ca}^{++} (\text{mg/dl})$$

$$\text{Albümin Açığı} = 4 - \text{Hastanın Albümin Değeri (65)}.$$

Kalsiyum, serumda 1 mmol/L iken dinlenme anında hücre içinde 0.1µmol/L kadar bulunur; hücresel aktivite sırasında 100 kat artış gösterebilir (7, 70). Kalsiyum kas kasılması, sinir iletimi, hücre membran stabilizasyonu, hücre büyümesi gibi olaylarda görev almakla birlikte kemik gelişiminde de önemli rol oynar.

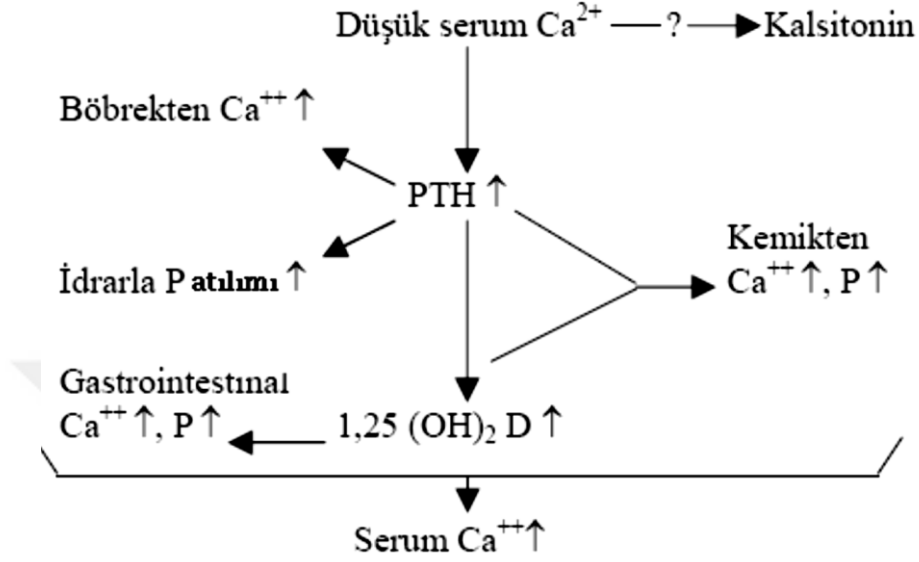
Vücuttaki kalsiyum düzeyleri 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, PTH, kalsitonin hormonları ile barsak, kemik ve böbrekler aracılığı ile düzenlenir. Alınan gıdalardaki kalsiyumun yaklaşık yarısı özellikle ileum ve jejunumdan aktif taşıma ile emilir. Vücutta D vitamininin yeterli düzeyde olması kalsiyum emilimini 2-3 kat artırabilir. Sadece iyonize kalsiyum böbreklerden atılır ve atılan kalsiyumun %99'u proksimal tübül ve henlenin kalın kolundan geri emilir (7, 70, 72).

İskelette kalsiyum birikimi büyüme dönemlerinde hızla artar ve büyümenin durması ile sıfırlı değerlere kadar iner (7). 30'lu yaşlardan sonra yüksek doz D vitamini verilse bile kemikte kalsiyum birikimi olmaz, aksine kemik yıkımı ön plana geçer (7).

Günlük kalsiyum ihtiyacı 0 - 6 ay arasında 210 mg, 7 - 12 ay arasında 270 mg, 1 - 3 yaş arasında 500 mg, 4 -8 yaş arasında 800 mg' dır. Anne sütünde 300 mg/L, mamalarda 530 mg/L, inek sütünde 1200 mg/L kalsiyum vardır (63).

İyonize kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde en etkili iki faktör 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve PTH'tır (Şekil 4).

**Şekil 4.** Serum Kalsiyumunu Düzenleyen Mekanizmalar (18)



Parathormon böbrek tübüllerinden kalsiyum geri emilimini arttırarak, kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu arttırarak ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezini arttırarak serum kalsiyumunu yükseltir.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  temel olarak kalsiyumun bağırsaklardan emilimini arttırarak serum kalsiyumunu yükseltir (7). PTH'nın kemik ve böbreğe etkisi kısa süreli iken bağırsağa etkisi daha yavaştır (63). Kalsitonin ise hiperkalsemi durumunda uyarılarak kalsiyumun böbreklerden atılımını uyarır (65).

Fetüsün tek kalsiyum ve fosfor kaynağı annedir. Gebeliğin son 3 ayında fetüsün serum kalsiyum düzeyi anneninkinden yüksek olduğu için kalsiyum iyonları plasentadan aktif transport yoluyla taşınarak fetüse geçer (73).

Yaşamın ilk günlerinde hipokalsemi sıklıkla asemptomatiktir ancak hayatı tehdit edebilecek bir durum olduğu unutulmamalıdır (74). Prematürite tek başına erken neonatal hipokalsemi sebebidir. Prematüre bebeklerin yaklaşık 1/3ünde ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çoğunluğunda yaşamın ilk iki

gününde düşük kalsiyum düzeyleri görülebilir. Azalmış PTH duyarlılığı, artmış kalsitonin seviyeleri, ve yüksek renal sodyum atılımı buna neden olabilir. Diğer erken neonatal hipokalsemi sebepleri arasında maternal D vitamini eksikliği, annede diyabet varlığı, perinatal asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, hipoparatiroidi, maternal hipoparatiroidi, hipomagnezemi sayılabilir (74).

Total vücut fosforunun % 85'i kemikte kristaloid yapıda (Ca, P tuzları), %15'i ise hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Serum inorganik P'nın % 10'u proteine bağlı, % 35'i  $N^+$ ,  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  ile kompleks yapıda, geri kalan % 55'lik kısım ise iyonize olarak bulunur (7). Serum fosfor düzeylerinin yaşa göre normal değerleri Tablo 4'te verilmiştir (63).

**Tablo 4.** Çocuklarda yaşlara göre normal fosfor düzeyleri

Yaş Grubu	Serum Fosfor Düzeyi (mg/dl)
Yenidoğan	4,3-7,4
1-5 ay	4,8-7,4
6-24 ay	4-6,8
2-3 yaş	3,6-6,5
Prepubertal	3,6-5,6
Puberte	3,3-6
Puberte sonrası	2,5-4,3

Organik fosfor proteinlerin, yağların, karbonhidratların ve nükleoproteinlerin yapısında bulunur. İnorganik fosfor ise kalsiyum ile birlikte kemik dokusunun ana elementidir. Plazma asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli bir iyondur (63). Büyüme çağında fosfor ihtiyacı en yüksektir (65). Diyet ile alınan fosforun üçte ikisi gastrointestinal sistemden emilir. Geri kalan kısım gaitayla atılır. Gastrointestinal sistemden emilim önemli ölçüde D vitamini tarafından düzenlenir (7, 70). Glomerüllerden filtre edilen fosforun en az % 97'si geri emilir. Serum fosforu düştüğünde  $1,25(OH)_2D_3$  sentezi uyarılır, barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimi artar, kemikten fosfor ve kalsiyumun rezorbe edilerek hücre dışı sıvıya geçişi artar, böbreklerden fosfor geri emilimi artar (7).

### 2.3. PARATHORMON

Parathormon, paratiroid bezlerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. PTH sentezinin ve salınımının en önemli düzenleyicisi serum kalsiyum düzeyidir. Kan PTH düzeyleri, hipokalsemide artarken hiperkalsemide azalır (7).

Serum magnezyum düzeyinin de PTH düzeyi üzerinde etkisi vardır. Serum  $Mg^{++}$  düzeyinin düşük olduğu durumlarda, kalsiyum düzeyi düşük olsa bile PTH salgılanmasında beklenen artış olmaz. Ayrıca PTH reseptör düzeyinde direnç gelişir. Bu nedenle hipomagnezemide dirençli hipokalsemi izlenebilir (7, 53).

Parathormon,  $1,25(OH)_2D_3$  sentezini artırarak barsaklardan kalsiyum ve fosfor Emilimini artırır, doğrudan etkisi ile böbreklerden kalsiyum Emilimi ve fosfor atılımını artırır, kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu artırır (7,53).

### 3. YÖNTEM

1 Ocak 2014 - 30 Haziran 2015 arasında doğup, OMÜ YYBÜ'de izlenen 750 bebek çalışmaya dahil edildi. Anne ve/veya bebekte bilinen kalsiyum metabolizması ya da PTH sorunu olan, annede böbrek yetmezliği olan ya da D vitamini örnekleri alınamayan bebekler çalışma dışında bırakıldı.

Ataseven ve ark. Ocak 2012-Haziran 2013 arasında OMÜ YYBÜ'de yatan, 29-35. haftalık doğmuş 152 bebekte D vitamininin respiratuar distres sendromu (RDS) üzerindeki etkisi araştırmış; bebeklerin tamamında D vitamini eksikliği saptamıştır. Bunların %64'ünde ciddi, %33'ünde orta, %3'ünde hafif D vitamini eksikliği mevcuttur (82). Bu çalışma sonrasında YYBÜ'ye yatışı yapılan tüm bebeklerden, yatışın ilk üç günü içinde diğer kan tetkikleri ile birlikte Vitamin D düzeyi için kan örnekleri alınmaktadır.

Çalışmaya alınan 750 bebeğin ilk üç günde bakılan D vitamini düzeyleri ile birlikte yatışları boyunca bakılan kalsiyum düzeyleri OMÜ YYBÜ bilgisayar veri tabanından retrospektif olarak kaydedildi. Hipokalsemi saptanan bebeklerin eş zamanlı bakılan fosfor, ALP, PTH düzeyleri de kaydedildi. Etik kurul onayı alındı (Etik Kurul numarası: OMÜ KAEK 2015/85 B.30.2.ODM.0.20.08/1029).

D vitamini düzeyleri HPLC (high performance liquid chromatography, yüksek performanslı sıvı kromatografisi) yöntemiyle çalışıldı. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin <10 ng/ml olması ağır, 10-20 ng/ml arasında olması orta, 20-30 ng/ml arasında olması hafif D vitamini eksikliği olarak kabul edildi (1).

Doğum ağırlığı: YYBÜ'de yatan bütün bebekler doğum sonrasında servise kabul edilirken bezsiz olarak tartılarak persantilleri değerlendirildi.

Gebelik haftası: Son adet tarihine göre <37 hafta olan bebekler preterm, ≥37 hafta olan bebekler term olarak değerlendirildi.

Annelerin doğum sırasındaki yaşları kaydedildi. Annelerinde diyabet olan bebekler kaydedildi.



Serum kalsiyum düzeyinin term bebeklerde 8 mg/dl'nin, preterm bebeklerde 7 mg/dl'nin altında olması hipokalsemi olarak kabul edildi. Doğum sonrası ilk hafta içinde izlenen hipokalsemi erken, daha sonra görülen geç hipokalsemi olarak kabul edildi (75).

Serum PTH düzeyleri <65 pg/ml ise normal, >65 pg/ml ise yüksek kabul edildi.

Veriler SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 20.0 paket programına aktarıldı. Niceliksel veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, niteliksel veriler sayı, yüzde olarak ifade edildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, D vitamini düzeyinin diğer parametrelerle olan ilişkisinin saptanmasında Spearman Korelasyon Testi, sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR.

Çalışmaya alınan 750 bebeğin klinik özellikleri Tablo 5’de verilmektedir.

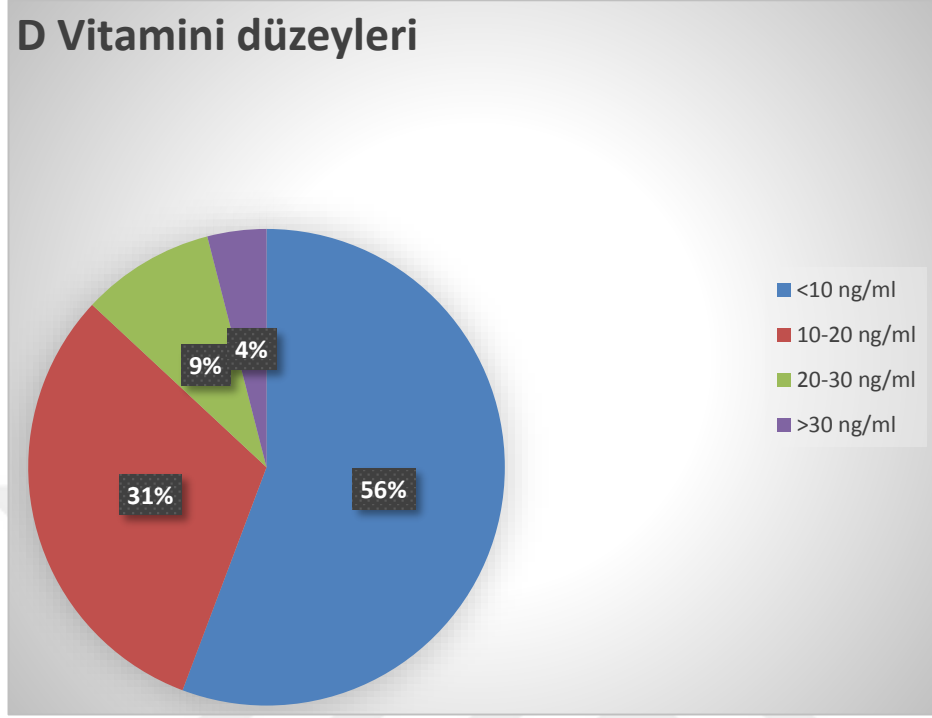
**Tablo 5.** Çalışmaya alınan bebeklerin klinik özellikleri

<b>Kız/Erkek n (%)</b>	<b>327 (43,6) / 423(56,4)</b>
<b>Gebelik haftası</b>	<b>35,8±3,4 (25-42)</b>
<b>Doğum ağırlığı (gram)</b>	<b>2572,7± 841,7 (590-4770)</b>
<b>Anne yaşı</b>	<b>28,8± 6,2 (18-50)</b>
<b>Term /Prematüre n (%)</b>	<b>290 (38,6) / 460(61,4)</b>
<b>Vit D düzeyi (ng/ml)</b>	<b>11,4±10,2 (0-153)</b>
<b>Hipokalsemi n (%)</b>	<b>138 (18,4)</b>
<b>Erken Neonatal Hipokalsemi n (%)</b>	<b>130 (94,2)</b>
<b>Geç Neonatal Hipokalsemi n (%)</b>	<b>8 (5,8)</b>
<b>Diyabetik anne bebeği n (%)</b>	<b>74 (9,8)</b>

Değerler ortalama+SD (minimum- maximum) olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 11,4±10,2 (0-153) ng/ml idi. Sadece 30 (%4) bebeğin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi normal (>30 ng/ml) saptanırken, 68’inde (%9) hafif, 234’ünde (%31) orta ve 418’inde (%56) ağır D vitamini eksikliği saptandı. D vitamini düzeylerinin dağılımı Şekil 5’te verilmiştir.

**Şekil 5.** Çalışma grubunda D vitamini düzeylerinin dağılımı



Çalışma grubunun 423'ü (%56) erkek, 327'si (%44) kız bebektir. Kız bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması  $11,29 \pm 11,1$  (0-153) ng/ml iken erkek bebeklerinki  $11,54 \pm 9,3$  (0-65) ng/ml idi. Kız ve erkek bebeklerin D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.98).

Bebeklerden 460 (%62)'i preterm, 290 (%38)'i term gebelikti. Term bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ortalama  $10,9 \pm 7,8$  (0-59,9) ng/ml saptanırken preterm bebeklerin ortalaması  $11,7 \pm 11,3$  (0-153) ng/ml idi. Term ve preterm bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında fark saptanmadı (p=0,95).

Bebeklerin cinsiyetine ve doğum haftasına göre D vitamini düzeyleri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.**Bebeklerin cinsiyetine ve doğum haftasına göre D vitamini düzeyleri

	Sayı	%	D vitamini düzeyi (ng/ml)	p
<b>Toplam</b>	750	100	11,4±10,2 (0-153)	
<b>Kız</b>	327	43,6	11,29±11,1 (0-153)	p=0,98
<b>Erkek</b>	423	56,4	11,54 ± 9,3 (0-65)	
<b>Term</b>	290	38,6	10,9±7,8 (0-59,9)	p=0,95
<b>Preterm</b>	460	61,4	11,7±11,3 (0-153)	

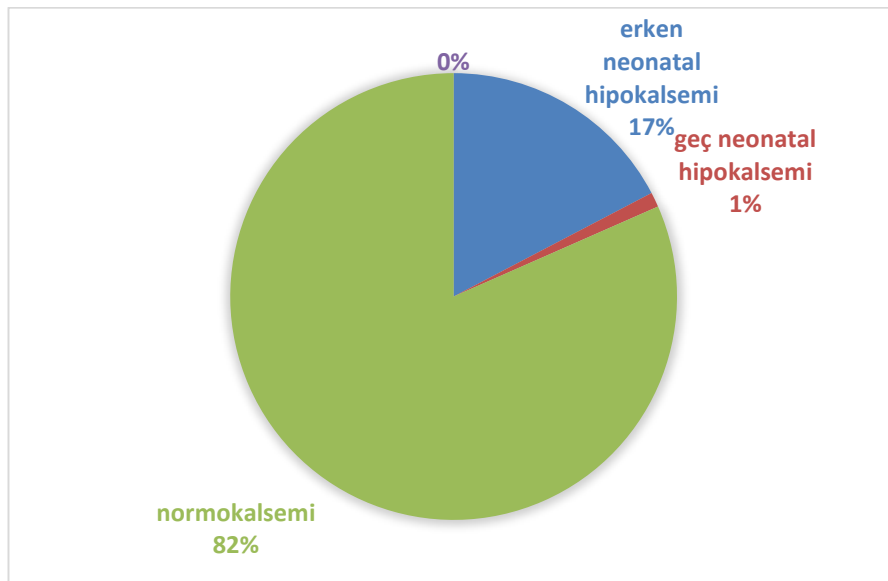
Değerler ortalama+SD (minimum- maximum) olarak verilmiştir

Bebeklerin D vitamini düzeyleri ile cinsiyet, anne yaşı, gebelik haftası ya da doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı.

#### *Hipokalsemi*

Bebeklerin 612'sinde (%81) hipokalsemi saptanmazken 138'inde (%19) hipokalsemi mevcuttu. Bunların 8'i (%5) geç, 130'u erken hipokalsemi idi (Şekil 6).

**Şekil 6.** Kalsiyum düzeylerin seyri



D vitamini eksikliği olan olguların 137'sinde (%19) hipokalsemi saptandı. Ağır D vitamini eksikliği olan olguların ise 83'ünde (%20) erken neonatal hipokalsemi mevcuttu. Geç neonatal hipokalsemi saptanan olguların yalnızca birinin D vitamini düzeyi normal ( $>30$  ng/ml) idi. Erken neonatal hipokalsemi olgularının hepsinde D vitamini eksikliği mevcuttu. Bunların 83'ü (%63,8) ağır, 43'ü (%33,1) orta, 4'ü (%3,1) hafif D vitamini eksikliği idi.

Erken hipokalsemi saptananların 79'u (%60,7) prematüreydi. Prematürelere hipokalsemi sıklığı %17,1 idi. Hipokalsemi olmayan prematüre bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması  $12,4 \pm 12,1$  (0-153) ng/ml bulunurken hipokalsemi olanlarınkı  $8,3 \pm 5$  (0-65) ng/ml idi. Hipokalsemi saptanan prematürelere D vitamini düzeyleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p=0,002$ ). Term bebeklerde hipokalsemi olanların ortalama 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi  $9,4 \pm 6,6$  (0-59) ng/ml iken, hipokalsemi olmayanlarda  $11,3 \pm 8,1$  (0-136) ng/ml olarak saptandı. Hipokalsemi görülen term bebeklerle hipokalsemi görülmeyenlerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,07$ ). Geç hipokalsemi saptanan term veya prterm bebeklerle saptanmayanların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (term bebeklerde  $p=0,29$ ; preterm bebeklerde  $p=0,27$ ). D vitamini düzeyleriyle erken ve geç hipokalsemi ilişkisi Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** D vitamini düzeyleriyle erken ve geç hipokalsemi ilişkisi

	Preterm (n=460)			Term (n=290)		
	Hipokalsemi		Normokalsemi	Hipokalsemi		Normokalsemi
	Erken	Geç		Erken	Geç	
<b>n (%)</b>	79 (%17,2)	4 (%0,8)	377 (%82)	51 (%17,5)	4 (%1,3)	235 (%81,2)
<b>D vitamini (ort±SS)</b>	8,3±5 (0-29)	14±10,8 (9-16)	12,4±12,1 (0-153)	9,4±6,6 (0-28)	14,1±10 (6,5-34)	11,3±8,1 (0-136)
<b>p değeri</b>	Erken hipokalsemi için=0,02 ve Geç hipokalsemi için =0,27			Erken hipokalsemi için=0,07 ve Geç hipokalsemi için=0,29		

Hipokalsemi saptanan 138 bebeğin 25'inin (%18,1) PTH düzeyi bakılmıştı. Bunların 7'sinde (%28) PTH yüksekliği mevcuttu. PTH yüksek olanların 25(OH)D<sub>3</sub> ortalaması 5,7±3,04 (0-9,2) ng/ml iken, PTH normal olanların 25(OH)D<sub>3</sub> ortalaması 8,5±5,1 (0,6-15,9) ng/ml olarak saptandı. PTH düzeyleri yüksek olanların D vitamini düzeyleri ile normal olanlarındaki arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,157).

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>D vit (ort±SS)</b>	<b>p</b>
<b>PTH yüksek</b>	7	28	5,7±3,04	0,157
<b>PTH normal</b>	18	72	8,5±5,1	

750 bebeğin 74'ünün (%9,8) annesinde diyabet/gestasyonel diyabet mevcuttu. Diyabetik anne bebeklerinin (DAB) 17'sinde (%22,9) erken neonatal hipokalsemi saptandı. Erken neonatal hipokalsemi olgularının %13'ünün annesinde diyabet mevcuttu. DAB ile erken neonatal hipokalsemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulunmadı (p=0,15). Annede diyabet bulunan bebeklerin D vitamini düzeyi ortalaması 12,4±19,3 (0-153) ng/ml iken

diyabet olmayanları 11,3±8,6 (0-65,7) idi. Annede diyabet olan bebeklerle olmayanların D vitamini düzeyleri ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,157) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Annede diyabetin bebekte D vitamini düzeyleri ve hipokalsemi ile ilişkisi

	Hipokalsemi n (%)	Normokalsemi n (%)	p değeri	D vitamini (ort±SS)	p değeri
<b>Annede diyabet var</b>	17 (22,9)	57 (77,1)	0,25	12,4±19,3	0,15
<b>Annede diyabet yok</b>	113 (18,2)	507 (81,8)		11,3±8,6	

## 5. TARTIŞMA

D vitamini düzeyinin normal değerleri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi 30 ng/ml üzeri normal, <10 ng/ml ağır, 10-20 ng/ml orta, 20-30 ng/ml hafif D vitamini eksikliği tanımlaması çalışmaya başladığımız zamandaki referans değerler olarak tanımlanmaktaydı (1). Ancak, tüm dünyadan çok düşük değerlerin bildirilmesindeki artışa paralel olarak, Şubat 2016'da yayımlanan uzlaşma raporunda 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin 50 nmol/L (20 ng/ml) üzerinde olması yeterlilik, 30-50 nmol/L (12-20 ng/ml) olması yetersizlik, 30 nmol/L (12 ng/ml) altında olması eksiklik olarak tanımlanmıştır(12). Bu uzlaşma raporuna göre, D vitamini eksikliği tanımlaması, 30 mg/dl sınırından 20 mg/dl'ye çekilmiştir. Ancak 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin 20-30 ng/ml olması durumunda da PTH değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir. Bu durum göreceli D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmiştir (1).

Ülkemizden yenidoğanlarda D vitamini düzeyleri ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Andıran ve ark. çalışmasında Ankara'da 0-16 yaş arası çocukların %66'sında D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında ve % 15'inde 15-20 ng/ml arasında bulunmuştur(83).

Ataseven ve ark. Ocak 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında 29-35. gebelik haftasında doğmuş 152 bebekte D vitamininin RDS üzerindeki etkisi araştırmıştır. Çalışmaya dahil edilen bebeklerin %64'ünde ciddi, %33'ünde orta, %3'ünde hafif D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bebeklerin hiçbirinde normal D vitamini düzeyi gösterilememiştir (82). Çalışmamızda bulduğumuz D vitamini düzeyleri daha önce bölgemizden yapılan bu çalışma ile yakın benzerlik göstermektedir. Çalışmamız geniş vaka sayısı ve bize verdiği veriler açısından yol göstericidir. Çalışmamızda normal Vitamin D düzeyi bebeklerin yalnızca %4'ünde saptandı. Bu durum, ülkemizde D vitamini eksikliğinin yenidoğanlarda da önemli bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir.



Araştırmalar dünyanın çeşitli bölgelerinde bebeklerde D vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğunu göstermiştir.

Fransa'dan Zeghoud ve ark. alışmasında bebeklerin %63.7'sinin doğumda D vitamini düzeyi 30 ng/ml altındadır (80). Avusturalya'dan yapılan Bowyer ve ark. alışmasında bebeklerin %11'inin kord kanında D vitamini düzeyi <10 ng/ml, %29'unun ise 10-20 ng/ml olarak saptanmıştır (36). İnan'dan yapılan Maghbooli ve ark. alışmasında bebeklerin %94'ünde kord kanında bakılan D vitamini düzeyi <14 ng/ml'dir (81).

Dünyanın farklı yerlerinden yapılan kohort çalışmalarda gebelik boyunca D vitamini yetersizliği %16-98 arasında bildirilmiştir (78). Bu büyük farkın sebebi mevsimsel değişiklikler, enlem farkı, destek tedavi politikası, etnik ve kültürel farklar olabilir. Beyaz ırkın yaşadığı ülkelerden yapılan çalışmalarda bu oran %16-77 arasında değişirken, Afrika'da %68-96, İspanya'da %31-81 ve Arap kadınlarında %46-100 arasında değişmektedir (78).

Ülkemizden yapılan sınırlı sayıda çalışmada D vitamini eksikliğinin yaygınlığı ve D vitamini desteği kullanımı, iklim ve yaşam Şartlarının D vitamini düzeyi üzerine etkileri gösterilmiştir (38, 39, 40, 76). Halicioğlu ve ark. alışmasında lkemizin en çok güneş alan bölgelerinden biri olan İzmirden bile gebe kadınlarda çok düşük D vitamini düzeyleri bildirilmiştir. Bu çalışmada 256 gebe kadının yaz ve kiş aylarındaki D vitamini düzeylerine göre D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) prevalansı %90.3 iken normal değer(>30ng/ml) prevalansı %0.4'tr (15). Benzer olarak Pehlivan ve ark. alışmasında gebelerin D vitamini düzeyleri 10.3-17.5 ng/ml arasında saptanmıştır (5). Gr ve arkadaşlarının çalışmasında İzmirden ve Erzurum'da yaşayan 22-28 gebelik haftası arasındaki gebelerde yaşam Őartları ve D vitamini desteğinin D vitamini düzeyleri üzerine etkileri karşılaştırılmış ve İzmirden deki gebelerde açık kıyafetler giymenin, 1200 /gün D vitamini desteğinin, balık tüketiminin ve uzun tatil sresinin D vitamini düzeyini artırdığı, Erzurum'da ise 1200 /gün D vitamini desteği ve uzun tatil sresinin D vitamini düzeyini etkilediği grlmştir (1).

Ülkemizden yapılan çalışmalar Türkiye’de gebelerde D vitamini eksikliđinin sık olduđunu göstermiřtir (38, 41, 76). Yenidođandaki D vitamini eksikliđi, annedeki dűřük düzeylerle bađlantılıdır (5). Çalıřmamızın bir kısıtlılıđı, retrospektif olması nedeniyle annelerin D vitamini düzeylerinin elimizde olmamasıdır. Gazi niversitesi 2011’de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyini belirleme amaçlı bir çalıřma yapmıř; ve annelerin %81.7’sinde D vitamini düzeyinin <20 ng/ml olduđunu saptamıřtır (79). Çalıřmamızda da yenidođanlarda dűřük Vitamin D düzeylerinin oranının yűksek olması, maternal eksikliđin bir yansıması olduđu dűřűnűlműřtűr.

D vitamini eksikliđinin komplikasyonları ile ilgili İngiltere’den yapılan, çocuklarda dűřük D vitamini düzeylerinin postmortem arařtırıldıđı bir çalıřmada 2 gűn- 10 yař arası 52 vakanın D vitamini düzeyleri % 33’űnde <25 nmol/L , %46’sında 25-49 nmol/L, %19,2’sinde 50-79 nmol/L, %1,8’inde ise >80 nmol/L bulunmuřtur. D vitamini eksikliđi olan çocukların 3’űnde kemikte kırık, iki bebekte kardiyomiyopati, 3 yařında bir çocukta ise hipokalsemik konvűlsiyon saptanmıřtır (84).

Kore’den yapılan bir çalıřmada geç neonatal hipokalsemi gűrűlen 17 bebeđin %76’sında annede D vitamini eksikliđi gűsterilmiřtir (85). İran’dan yapılan bir çalıřmada ise yařamının 3. gűnűnden sonra hipokalsemi saptanan 100 bebeđin ve annelerinin D vitamini düzeylerine bakıldıđında bebeklerin %85, annelerin ise %74’űnde D vitamini eksikliđi olduđu gűrűlműřtűr (86). Ancak, bu çalıřmalarda yalnızca hipokalsemik bebekler alındıđından Vitamin D eksikliđi gerçek sıklıktan daha yűksek çıkmıř olabilir. Çalıřmamızda da hipokalsemisi olan prematűre bebeklerde Vitamin D düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ۆlűde daha dűřűk olduđunu saptadık. Erken neonatal hipokalsemisi olan term bebeklerde de D vitamini düzeyleri olmayanlara gűre daha dűřűktű ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı retrospektif olduğundan bebeklerin tűműnde PTH düzeylerine bakılamamış olmasıdır. 130 erken neonatal hipokalsemi olgusunun 25’inin (%19,2) PTH düzeyleri çalışılmıştır. Bunların

%28'inde PTH yüksekliği mevcuttur. PTH yüksek olan bebeklerin D vitamini düzeyi ortalaması normal olanlara göre daha düşük olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Bazı çalışmalarda gebelikte yapılan D vitamini desteğinin gerek boyca uzamayı gerekse çocukluktaki kemik kitlesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (19, 21). Ancak bir farkı olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (12). Prematürelde D vitamini eksikliğinin hipokalsemiyle bağlantısını göstermiş olsak da, uzun dönem etkileri net olarak bilinmemektedir. Uzun dönem etkileri olabilecek D vitamini eksikliği konusunda gebelerin bilgilendirilmesi ve gebelik döneminde güneşe çıkma olanakları yoksa D vitamini kullanmaları konusunda desteklenmeleri neonatal D vitamini eksikliğini engelleme açısından yararlı olacaktır. Gebelikte rutin D vitamini eksikliği taraması maliyet nedeniyle avantajlı görülmemektedir. Ancak, birçok sağlık organizasyonu gebelik süresinde vitamin D desteğini önerir. D vitamininin etkin ve güvenli olduğu dozlar henüz net değildir. Bölgesel ve mevsimsel farklılıkların göz önünde bulundurulmasını önerenler vardır. Bu nedenle D vitamini desteğinin yüksek riskli gebelere mi yoksa bütün gebelere mi verilmesi gerektiği henüz kesin değildir ve çalışmaya ihtiyaç vardır (9). Şubat 2016'da yayınlanan uzlaşı raporunda gebelere D vitamini uygulamasının kanıt düzeyi 2 olarak değerlendirilmiştir (12). (Kanıt düzeyi 2: Mevcut çalışmalar ışığında faydasının olup olmadığı konusunda görüş birliği olmayıp daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.)

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nca 2011'de uygulanmaya başlanan gebelere D vitamini destek programı ile gebelerin D vitamini düzeylerine bakılmaksızın 12. haftadan başlayarak doğum sonrası 6. aya kadar 1200 IU/gün D vitamini alması önerilmektedir (87). Ancak, eldeki sonuçlar bu uygulamanın anneler tarafından çok uygulanmadığını göstermektedir.

Anne sütü ile beslenen bebeklere ilk yıl düzey bakılmaksızın günlük 400 IU D vitamini önerilmektedir. Annelere beslenme eğitimi verilerek, kendileri ve

çocuklarının yeteri kadar D vitamini ve kalsiyumdan zengin besinler tüketmeleri sağlanmalıdır (4, 12).

Sonuç olarak, yenidoğanlarda D vitamini eksikliği önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen çok yaygın olduğu ve neonatal hipokalsemi ile bağlantısı çalışmamızda gösterilmiştir. Sağlık personelinin bu konuda dikkatli olması, sağlıklı nesiller açısından önemlidir.



## 6. SONUÇLAR

1 Ocak 2014 - 30 Haziran 2015 arasında doğup OMÜ YYBÜ'de izlenen; anne ve/veya bebekte bilinen kalsiyum metabolizması ya da PTH sorunu, annede böbrek yetmezliği olmayan ve D vitamini örneği ilk 3 gün içinde alınan 750 bebek çalışmaya dahil edildi. Bu bebeklerin yatışı boyunca bakılan kalsiyum ve hipokalsemi saptananlarda eş zamanlı bakılan PTH düzeyleri de retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar:

1. Tüm bebeklerin D vitamini düzeyi ortalaması  $11,4 \pm 10,2$  (0-153) ng/ml idi.
2. Bebeklerin yalnızca 30'unda (%4) normal D vitamini düzeyi saptandı.
3. Çalışma grubunun 68'inde (%9) hafif, 234'ünde (%31) orta ve 418'inde (%56) ağır D vitamini eksikliği vardı.
4. Çalışma grubunun 423'ü (%56) erkek, 327'si (%44) kız bebektir. Kız bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması  $11,29 \pm 11,1$  (0-153) ng/ml iken erkek bebeklerinki  $11,54 \pm 9,3$  (0-65) ng/ml idi. Kız ve erkek bebeklerin D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,98).
5. Bebeklerden 460 (%62)'i preterm, 290(%38)' i termdi. Term bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ortalaması  $10,9 \pm 7,8$  (0-59,9) ng/ml, prematürelerin ortalaması  $11,7 \pm 11,3$  (0-153) ng/ml idi. Term ve preterm bebeklerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında fark saptanmadı (p=0,95).
6. Bebeklerin D vitamini düzeyleri ile cinsiyet, anne yaşı, gebelik haftası ya da doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı.
7. Bebeklerin 612'sinde (%81) hipokalsemi saptanmazken 138'inde (%19) hipokalsemi mevcuttu. Bu bebeklerin 55'i (%39,9) term, 83'ü (%60,1) prematüre idi. Vakaların 8'i (%5) geç, 130'u (%95) erken hipokalsemi idi.
8. Neonatal hipokalsemi saptanan olguların sadece birinin D vitamini düzeyi normaldi. Bu olguda erken hipokalsemi gelişti.
9. Erken neonatal hipokalsemi saptanan prematürelerin D vitamini düzeyleri, saptanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,002).

10. Erken neonatal hipokalsemi izlenen term bebeklerle izlenmeyenlerin 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasına istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,07).

11. Geç hipokalsemi saptanan term ve preterm bebeklerle saptanmayanların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (Term bebeklerde p=0,29; preterm bebeklerde p=0,27).

12. Hipokalsemi saptanan 138 bebekten 25'inde (%18,1) PTH düzeyi bakılmıştı. Bunların 7'sinde (%28) PTH yüksekliği mevcuttu.

13. PTH düzeyleri yüksek olanların D vitamini düzeyleri ile normal olanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,57).

14. 750 bebeğin 74'ünün (%9,8) annesinde diyabet / gestasyonel diyabet mevcuttu.

15. Annede diyabet olan ve olmayan bebeklerde erken neonatal hipokalsemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bağlantı bulunmadı (p=0.15).

16. Annede diyabet olan bebeklerle olmayanların D vitamini düzeyleri ortalaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,157).

## 7. ÖNERİLER

- D vitamini eksikliği önlenebilir ve tedavi edilebilir bir durumdur.
- D vitamini eksikliğini engellemek için risk grubunda olsun olmasın herkesin yeterli güneş ışığı alması ve kalsiyumdan zengin beslenmesi gerekmektedir.
- Çalışmamızdaki veriler, bölgemizdeki yenidoğanlarda D vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğunu göstermektedir.
- Konjenital D vitamini eksikliğini önlemek amacı ile gebelerin D vitamini düzeylerine bakılmaksızın 12. haftadan başlayarak doğum sonrası 6. aya kadar 1200 IU/gün D vitamini alması önerilmektedir. Sağlık Bakanlığı'nın bu önerisi desteklenmelidir.
- Nutrisyonel riketsi önlemek için bebeklere ilk yıl boyunca (D vitamini düzeyi bakılmaksızın) 400 IU/gün D vitamini desteği verilmelidir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Gür EB, Turan GA , Tatar S , Gökdoğan A et al. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. J Turk Ger Gynecol Assoc 2014; 15:149-55.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr 2008; 88: 491-9.
3. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 26-34.
4. Panichi V, Migliori M, Taccola D, Consani C, Giovanni L. Effects of calcitriol on the immune system. Clin Exper Pharmac 2003; 30: 807-11.
5. Pehlivan I, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. Turk J Pediatr 2003; 45: 315-20.
6. Jean T Spence M, Janet R. Secondary prevention of vitamin D deficiency rickets. Pediatrics 2004; 113:70-2.
7. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. Turk J Pediatr 2002; 11:211-20.
8. Bishop N. Rickets today – children still need milk and sunshine. N Engl J Med 1999; 341:6002-4.
9. Ranke MB, Albertsson K, Chatelain P et al. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Endocrinologist 1993; 3: 372-3.
10. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1080-6.
11. Shelley R Robert P, Henry N, et al. Nutritional rickets in African American breastfed infant. J Pediatr 2000;137:153-7.



12. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker ML, Thacher TD et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:394-415.
13. Hochberg Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Endocr Dev 2003; 6:259-81.
14. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. J Mater Fetal Neonatal Med 2015; 28: 548-51.
15. Halıcioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 2012; 26: 53-60.
16. Bircan İ, Bircan O, İmren G ve ark. Antalya il merkezinde 3-24 aylık çocuklarda raşitizm sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi, İzmir, 22-25 mayıs 1988, Bildiri Özetleri Kitabı, s.71.
17. Vurgun N, Dinc H, İşcan A, ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesinde görölen rahitis olgularının özellikleri. Ege Tıp Dergisi 1986; 35: 119-23.
18. Gültekin A, Savaş A, Ozalp İ. 0-3 Yaş grubunda raşitizm görölme sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1985; 28: 119-25.
19. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age years: a longitudinal study. Lancet 2006; 367: 36-43.
20. Abrams AS. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. Am J Clin Nutr 2007; 85: 604-7.
21. Roth DE, Perumal N, Mahmud AA, Baqui AH. Maternal vitamin D<sub>3</sub> supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant

growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr* 2013; 163: 1605-11.

22. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 182.e1-8.

23. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-22.

24. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 581-6.

25. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010; 140: 999-1006.

26. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Ped Res* 2014; 75: 75-79.

27. Nishikura K, Kano K, Arisaka O, et al. Case of incidentally diagnosed vitamin D deficiency rickets: A review of literature from Japan and a proposal for reintroduction of vitamin D2. *Pediatr Int* 2002; 44: 179-82.

28. Khuri-Bulos N, Lang RD, Blevins M, Kudyba K et al. Vitamin D Deficiency among Newborns in Amman, Jordan. *J Health Science*; 2014; 6: 162-171.

29. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR et al. Intake of vitamin D and risk for type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-3.

30. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-57.

31. Hollis, BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med* 2005; 352: 515-6.
32. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ* 2008; 336: 1318-19.
33. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 303-20.
34. Sözen T. D hormonu, güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:14-27.
35. Högler W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Practice Clin Endocrinol Metabol* 2015; 29: 385-98.
36. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 372-7.
37. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, Ritter M. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000; 58: 218-22.
38. Greer FR. Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1759-62.
39. Holick MF MacLaughlin JA, Doppelt SH. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub>. *Science* 1981; 211: 590-3.
40. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis Vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet* 1982; 1: 74-6.
41. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213-7.

42. MacLaughlin JA, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985; 76: 1536-8.
43. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* 1982; 216: 1001-4.
44. Holick MF. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 28-33.
45. Matsouka LY, Wortsman j, Dannenberg MJ, Hollis BW, et al. Clothing prevents UVB radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1099-103.
46. MacLaughlin M, Raggatt PR, Fairney A, Brown DJ, et al. Seasonal variation in serum 25-hydroxycholecalciferol in healthy people. *Lancet* 1974; 1: 536-8
47. Kokkonen J, Koivisto M, Kirkinen P. Seasonal variation in serum-25-OHD in mothers and newborn infants in northern Finland. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 93-6.
48. Olivieri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A et al. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the World. *Bone Miner* 1993; 20: 99-108.
49. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1232-6.
50. Shaikh U, Alpert PT. Practices of vitamin D recommendation in Las Vegas, Nevada. *J Hum Lact* 2004; 20: 56-61.
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935>
52. Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Revs.* 1998; 78:1193-8.

53. Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH (Eds). *Basic & Clinical Endocrinology*, California, Lange Medical Publication, 1983, pp: 233-40.
54. Kovacs, CS, Kronenberg HM. Maternal fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832.
55. Young BE, Cooper EM, McIntyre AW, Kent T, et al. Placental vitamin D receptor (VDR) expression is related to neonatal vitamin D status, placental calcium transfer, and fetal bone length in pregnant adolescents. *The FASEB Journal* 2014; 28: 2029-37.
56. Rodda CP, Benson CE, Vincent AJ et al. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2015; 83: 363–68.
57. Hochberg Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Endocr Dev* 2003; 6: 259-81.
58. Frank R, Greer M. Vitamin D deficiency- It's more than rickets. *J Pediatr* 2003; 143: 422-3.
59. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-400.
60. Fraser D, Koogh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1967;1:425-35,42.
61. Robinson PD, Hogler W, Craig ME et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-8.
62. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1748-51.

63. Berberoğlu M. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. *Pediatric Endocrinology and Oksoloji Derneği Yayını*, 2003; S: 536-49.
64. Allgrove J. Is nutritional rickets returning? *Arch Dis Child* 2004; 89: 699-701.
65. Kutluk G, Cetinkaya F, and Başak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Ped* 2002; 48: 351-3.
66. Adams JS, Hevison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80-90.
67. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-119.
68. Gale C, Robinson SM, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 68-77.
69. Barness AL. Nutrition and nutritional disorders. In: Berhman RE, Vaughan VC, Nelson WE (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19<sup>th</sup> ed, Saunders, Philedelphia, pp: 149-54.
70. Arık N. Uremik Kemik Hastalığı. *Nefroloji Seminerleri* 1996;1: 1-5.
71. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1725-9.
72. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 143-73.
73. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 1-11.

74. Cho WI, Won Yu H. Clinical and Laboratory Characteristics of Neonatal Hypocalcemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 20: 86-91.

75. [www.uptodate.com/contents/neonatalhypocalcemia?source=machineLearning&search=hypocalcemia&selectedTitle](http://www.uptodate.com/contents/neonatalhypocalcemia?source=machineLearning&search=hypocalcemia&selectedTitle).

76. Kovacs C. Vitamin D in pregnancy and lactation: Maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 520-8.

78. Galtren-Sorensen M, Andersen LB, Sperling L, Christesen HT. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 633-640.

79. Cinaz P, Aycan S. Türkiye’de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde hemoglobin, ferritin, D vitamini düzeyleri ve demir eksikliği anemisi durum belirleme. Yürütülen programların değerlendirilmesi araştırması Gazi Üniversitesi/Sağlık Bakanlığı, 2011.

80. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 771.

81. Maghbooli, Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR et al. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7: 1.

82. Ataseven F, Aygün C, Bedir A, Küçüköyük Ş. Is Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Respiratory Distress Syndrome? *Int J Vitam Nutr Res* 2013; 83: 232-7

83. Andıran N, Celik N, Akca H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 25-8.

84. Scheimberg I, Perry L. Does low vitamin D have a role in pediatric morbidity and mortality? An observational study of vitamin D in a cohort of 52 postmortem examinations. *Pediatr Dev Pathol*, 2014;17:455-64.

85. Jeong Do H, Park JS. Neonatal Late Onset Hypocalcemia: Is There Any Relationship with Maternal Hypovitaminosis D? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:47-51.

86. Khalesi N, Baheddin SM. Prevalance of Maternal Bitamin D deficiency in Neonates with Delayed Hypocalcemia. *Acta Medica Iranica* 2012; 50: 740-745.

87. T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi 2011.

