



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

3– 36 AY ARASI ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ
PROFİLAKSİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper ÖZCAN

KAYSERİ - 2012



T.C
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

3 – 36 AY ARASI ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ
PROFİLAKSİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper ÖZCAN

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KENDİRCİ

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi Tarafın-
dan TSU – 11 – 3507 Nolu proje ile desteklenmiştir.**

KAYSERİ - 2012

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaşan, bana güven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Kendirci' ye teşekkür eder, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım ve başasistanlığım süresince yetişmemde emeği geçen, engin bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta Anabilim Dalı Başkanlarımız Prof. Dr. Türkan Patıroğlu'na, Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk'e ve Prof. Dr. Tamer Güneş'e olmak üzere, Anabilim Dalımız Değerli Öğretim Üyelerine saygı ve şükranlarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzmanlarına, tezimde yardımları bulunan Uzm.Dr.Murat Cansever'e , başasistan arkadaşlarıma ve diğer tüm asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve hasta bakıcılarına,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde katkısı olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan biricik eşim Serdal'a, varlığıyla hayatımı dolduran kızım Zehra'ma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alper ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D VİTAMİNİ-HORMONU.....	3
2.2. KALSİYUM	16
2.3. FOSFOR.....	17
2.4. ALKALEN FOSFATAZ	20
2.5. MAGNEZYUM.....	21
2.6. PARATİROİD HORMON	22
2.7. RİKETS	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	43
E K L E R.....	54

KISALTMALAR

25(OH)D	: 25 -hidroksi D vitamini
1,25(OH)2D	: 1,25 dihidroksi D vitamini
25(OH)D2	: 25-hidroksiergokalsiferol
25(OH)D3	: 25 hidroksikolekalsiferol
ADP	: Adenozin difosfat
ALP	: Alkalen fosfataz
ark.	: arkadaşları
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin mono fosfat
cc	: Santimetreküp
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
dk	: dakika
dl	: desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ESPE	: European Society of Pediatric Endocrinology (Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Birliği)
FE_mg	: Fraksiyone magnezyum atılımı
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
IU	: internasyonal unite
IL-2	: interlökin-2

IL-10	: interleokün-10
INF-γ	: interferon-gama
İBH	: İltihabi bağırsak hastalığı
kDa	: kilodalton
kg	: kilogram
L	: litre
m²	: metrekafe
Mg	: Magnezyum
mg	: milligram
ml	: mililitre
mmol	: milimol
Na	: Sodyum
ng	: nanogram
nm	: nanometre
nmol	: nanomol
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RNA	: Ribonükleik asit
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör-alfa
UV	: Ultraviyole
VDR	: D vitamini reseptörü
VDYE	: D vitamini yanıt elementleri

TABLO LİSTESİ

Tablo I:	Besinlerde D vitamin Düzeyleri	5
Tablo II:	Sitoplazma, nükleus ve membranında VDR bulunduran hücreler	9
Tablo III:	Normal Fosfor Değerleri	18
Tablo IV:	Sağlıklı ve hasta bebek ve çocukların cinsiyete göre dağılımı.....	30
Tablo V:	Sağlıklı ve hasta grubundaki bebek ve çocuklarda D vitamini kullanma hikayesi.....	30
Tablo VI:	Sağlıklı ve hasta gruplarında D vitamini kullanma durumu	31
Tablo VII:	Sağlıklı ve hasta gruplarında laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ..	32
Tablo VIII:	Mevsimplere göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	33
Tablo IX:	Çocukların beslenme durumlarına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi	34
Tablo X:	Bebek ve çocuklarda plazma 25OHD vitamini durumunun değerlendirilmesi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol'ün yapısı	4
Şekil 2:	D Vitamininin Metabolizması	6
Şekil 3:	1,25 (OH) ₂ D ₃ Vitamini Metabolizması	7

3-36 AY ARASI ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ PROFİLAKSİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş ve Amaç: D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri ve adölesanları etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, ülkemizde kemik sağlığının korunması ve D vitamini eksikliğini önlemek için kullanılan D vitamini profilaksisinin durumu değerlendirilecektir.

Hastalar ve metot: Kasım 2010 ve Kasım 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi polikliniklerine başvuran ve servislerine yatırılan 3-36 aylar arasında hasta ve sağlıklı bebek ve çocuklar değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda ek bir hastalığın olup olmadığı, D vitamini kullanımı süresi, düzeni ve dozu; anne sütü, mama ve ek gıda ile beslenme sorgulandı. D vitamininin mevsimsel değişkenliği göz önüne alınarak dört mevsimi içerecek şekilde kan örnekleri alınıp serum Ca, P, ALP, Mg ve plazma 25OH D vitamini düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya 202' si sağlıklı (% 63.9) 114' ü hasta (% 36.1) 316 bebek ve çocuk alındı. D vitamini kullanım hikayesi bebek ve çocukların 304' ünde (% 96.2) varken 12'sinde (% 3.8) yoktu. Bunların 237'sinin (%75) ikinci haftadan itibaren D vitamini kullanmaya başladığı; bunların da 267'sinin (% 87.8) her gün 3 damla D vitamini kullandığı görüldü. Bebek ve çocukların 209'unun (% 66.1) D vitaminini düzenli kullandığı görüldü. Bebek ve çocukların 20'sinde (%6.3) raşitizm ile alakalı patolojik muayene bulgusuna rastlandı. En sık olarak kapanmamış / geniş fontanel ve raşitik rozary saptandı. Hasta grubunda 25OH D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu (sırası ile 34,35 ng/ml, 29,35 ng/ml) tespit edildi. Mevsimlere göre kış ve ilkbahar aylarında ve beslenme durumuna göre de anne sütü alan bebekler ve çocuklarda plazma 25OH D düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Çalışmaya alınan bebek ve çocukların 31'inde (% 9.8) eksiklik, 30'unda (% 9.5) ise yetersizlik olduğu tespit edildi.

Sonuç: Hasta bebek ve çocuklarda, sadece anne sütü ile beslenenlerde ve kış-ilkbahar mevsimlerinde D vitamini düzeylerinin düşük olduğu görüldü. D vitamini eksikliğinin önlenmesi amacıyla ülke çapında uygulanan D vitamini profilaksisinin başarılı olduğu, ancak D vitamini eksikliğinin sorun olmaya devam ettiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, bebek, çocuk

EVALUATION OF VITAMIN D PROPHYLAXIS IN 3-36 MONTH-OLD INFANT AND CHILDREN

ABSTRACT

Introduction and aim: Vitamin D deficiency is still a population based health problem that affects pregnant women, infants, children and adolescents. The aim of this study is to evaluate the vitamin D prophylaxis which is used for the prevention of vitamin D deficiency and protection of bone health.

Patients and method: Infants and children between 3-36 months old who had been admitted to out-patient clinics or hospitalized with different etiologies from October 2010 to October 2011 at Erciyes University, Faculty of Medicine, Children Hospital were enrolled to the study. The additional diseases, the usage of vitamin D (if it was used; time of initiation, compliance, and dosage), nutritional status (breast-fed or formula) of the enrolled subjects were noted. By the consideration of seasonal vitamin D changes, the levels of serum Ca, P, ALP and Mg, and plasma 25OH vitamin D were measured during the four seasons.

Results: Of 316 subjects were enrolled to the study, consisted of 202 (63.9 %) healthy and 114 (26.1 %) sick groups. From these subjects 304 (96.2 %) used vitamin D; whereas 12 (3.8 %) did not. Of the subjects who used vitamin D, 237 (75%) initiated vitamin D after the second weeks of life, 267 (87.8%) used daily 3 drops of vitamin D, 209 (66.1%) used vitamin D regularly. Physical examination findings related rickets were detected in 20 (6.3%) of the enrolled subjects. The most common findings were delayed closure or wide anterior fontanel, followed by rachitic rosaries. The levels of plasma 25OH vitamin D were lower in sick group when compared to healthy group (29.35 and 34.35 ng/ml, respectively). It has been found that the levels of plasma 25OH vitamin D were lower at spring and winter compared to other seasons. The levels of plasma 25OH vitamin D were lower in subjects with breast-fed. Of subjects, in 31 (9.8%) vitamin D deficiency and in 30 (9.5%) vitamin D insufficiency were found respectively.

Conclusion: The levels of plasma 25OH vitamin D were lower in winter and spring seasons and in sick group and breast-fed infants and children. The national vitamin D

augmentation program seems to be beneficial for vitamin D deficiency, but the deficiency and insufficiency of vitamin D seem an important health problem yet.

Key words: Vitamin D deficiency, infants, children

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini eksikliğine bağlı nutrisyonel rikets, gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur (1). Toplumun sağlık düzeyindeki gelişmelere ve sağlık personelinin D vitamini desteği konusundaki çabalarına rağmen, 0-3 yaş grubundaki çocuklarda % 6 oranında rikets görülen bölgeler olduğu bilinmektedir (2). En sık nedeni D vitamini eksikliği olan rikets, diyetteki alım azlığı, emilim bozukluğu, güneş ışınlarına yetersiz maruziyet ve hızlı büyüme sırasında ihtiyacın artması gibi nedenlerle meydana gelir (3). Anne sütü ile beslenme, beslenme durumu ve koyu cilt rengi üç önemli risk faktörüdür. Anne sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Anne sütünde yaklaşık 12–60 İU/L 25-hidroksi D vitamini (25OHD) bulunur (4). Hava kirliliği, kapalı hava, yüksek rakımda yaşama, sürekli ev içinde yaşama ve güneş ışığı ile temasın azlığı ciltte D vitamini üretiminin yetersizliğine yol açar (5). Ülkemizde yapılan çalışmalarda 1995' de Doğu Karadeniz Bölgesi' nde ve İstanbul' da 0 - 3 yaş grubunda raşitizm sıklığı % 9.6 - % 19 ile en yüksektir (6). Raşitizm sıklığı Kayseri' de 1983 - 1987 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada % 3.2 (7); 2004 yılında 4-12 ay arası süt çocuklarında yapılan başka bir çalışmada ise % 2.16 olarak saptanmıştır (8).

D vitamini eksikliği raşitizm prevalansından daha sıktır (9). Son zamanlarda raşitizm açısından riskli bebeklerde klinik ve radyolojik bulgu olmasa bile yetersiz D vitamini alanlarda subklinik raşitizm olabileceği vurgulanmıştır. Bu bebeklerin ileride gelişebilecek olan klinik raşitizmden korunması için tedavi edilmeleri gerektiği bildirilmiş ve böylece sekonder korunma kavramı üzerinde durulmuştur (10).

Bu alışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Hastanesine başvuran yaşları 3 ay ile 36 ay aralığında değişen sağlıklı ve hasta bebekler ve ocuklarda D vitamini profilaksisinin ne durumda olduğu araştırıldı. Bu amaçla bebek ve ocuklarda D vitamini kullanımı ve beslenme durumu sorgulanarak serum Ca, P ve Mg düzeyleri, ALP aktivitesi ve plazma PTH ve 25OH D vitamini düzeyleri çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Mevcut coğrafi konumu nedeniyle yılın büyük bölümünde güneşli hava koşulları olan ülkemizde, D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri ve adölesan çağındaki çocukları etkileyen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan “Bebeklerde D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi” nutrisyonel riketsin önlenmesi bakımından umut vermektedir (11). Bu programın 2005 yılından beri başarıyla yürütülmesine rağmen halen kırsal bölgelerde rikets sorunu devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda bölgeler arasında farklılıklar olmakla birlikte rikets sıklığının yaklaşık % 6 civarında olduğu görülmektedir (2). Çocuklarda ileriki yaşlarda yaşam kalitesine etkileyen birtakım zorluklara neden olabilecek deformasyonlara yol açması; vücudun bazı sistemlerini etkileyerek birçok hastalığa zemin hazırlaması ve büyük oranda önlenebilir bir hastalık olması nedeniyle D vitamini eksikliği, yetersizliği ve riketsin çocukluk çağı hastalıkları arasında önemli bir yeri vardır (2).

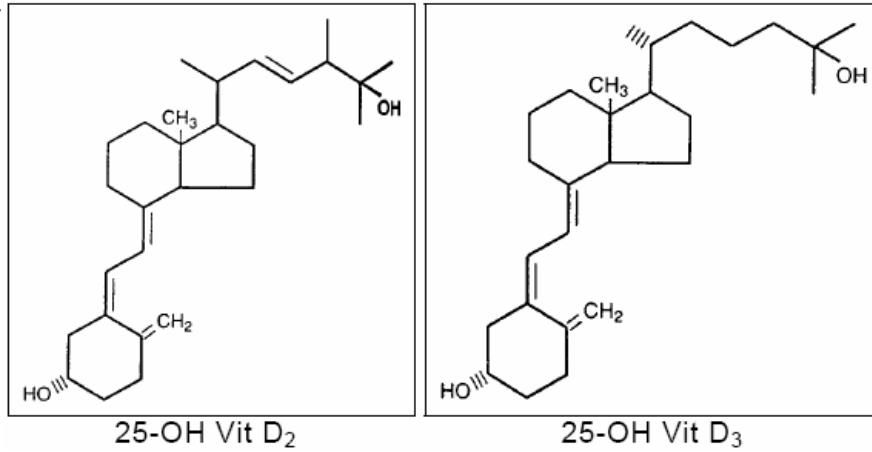
2.1. D VİTAMİNİ-HORMONU

2.1.1. TANIMI

Vitaminler vücut için esansiyel besin öğeleri olup, vücutta üretilemeyen ve mutlaka gıdalarla alınması gereken maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminlerin en önemlilerinden biri de D vitamini (12). D vitamini, ilk kez 1919-1920 yıllarında vitaminler içinde sınıflandırılmıştır. Sir E. Mellanby köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (13).

Goldblatt ve Soames (14), 1923 yılında deride D vitamininin bir prekürsörü olduğunu ve bu prekürsörün güneş ışığında yağda eriyen D vitamini türevine dönüştüğünü bulmuşlardır.

D vitamini ailesi, yapılarında bulunan siklopentanoperhidrofenanten halkasından derive olurlar ve steroidler ile benzer yapıya sahiptirler (15). Ancak dörtlü halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid değildirler (16). D vitamini sekosteroid yapısında ve yağda çözünür özelliktedir (17, 18 19). Otuzdan fazla D vitamini metaboliti bilinmekte olup çoğunluğu metabolik olarak inaktif bileşiklerdir (2). D vitamini terimi, hem bitkisel kaynaklı D2 vitamini (ergokalsiferol), hem de endojen olarak sentezlenebilen D3 vitamini (kolekalsiferol) için kullanılır (şekil 1). Kolekalsiferol, güneş ışığı ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenebilmekte ve etkilerini hedef hücre reseptörüne bağlandıktan sonra mesajcı RNA'yı artırarak göstermektedir. D vitamini, kemik, bağırsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasını düzenler (12). D vitamini eksikliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açar, ayrıca da osteoporozu ağırlılaştırır ve presipite eder (20).



Şekil 1: Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol'ün yapısı (21)

2.1.2. D VİTAMİNİ KAYNAKLARI

Vücuttaki D vitamininin % 85 kadarı deride 7-dehidrokolesterolden UV ışınları etkisiyle oluşurken % 15'i ise diyetdeki hayvansal ve bitkisel kaynaklardan sağlanır. Beyaz ırktan bir insanın bir santimetre karelik (cm²) derisinde, güneş ışınları etkisiyle yaklaşık olarak saatte 6 ünite D vitamini sentezlenebilir. Sadece yüzü açık olan bir bebeğin, 3-4

saat güneş ışığında kalması bile günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabilmektedir (22). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çocuklarda sağlıklı kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimini 400 IU olarak belirlemiştir (23).

Bebekler için D vitamini kaynakları, plasental yolla anneden geçiş, anne sütü ile beslenme, güneş ışığı yoluyla deride sentez ve dışardan ek D vitamini verilmesi şeklindedir. Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu (FDA)' na göre günlük D vitamini ihtiyacı bebekler için 400 IU, 50 yaşına kadar 200 IU, 51–70 yaşları arası için 400 IU, daha sonraki yaşlar için ise 600 IU olarak belirlenmiştir (24). İlk iki ayda bebeklerin serum 25-hidroksi D vitamini (25(OH)D) düzeyleri ile annelerinki benzerlik göstermektedir (25). Tedavide kullanılan D2 vitamini, en çok balık olmak üzere et, süt ve yumurtada bulunur (26) (Tablo I).

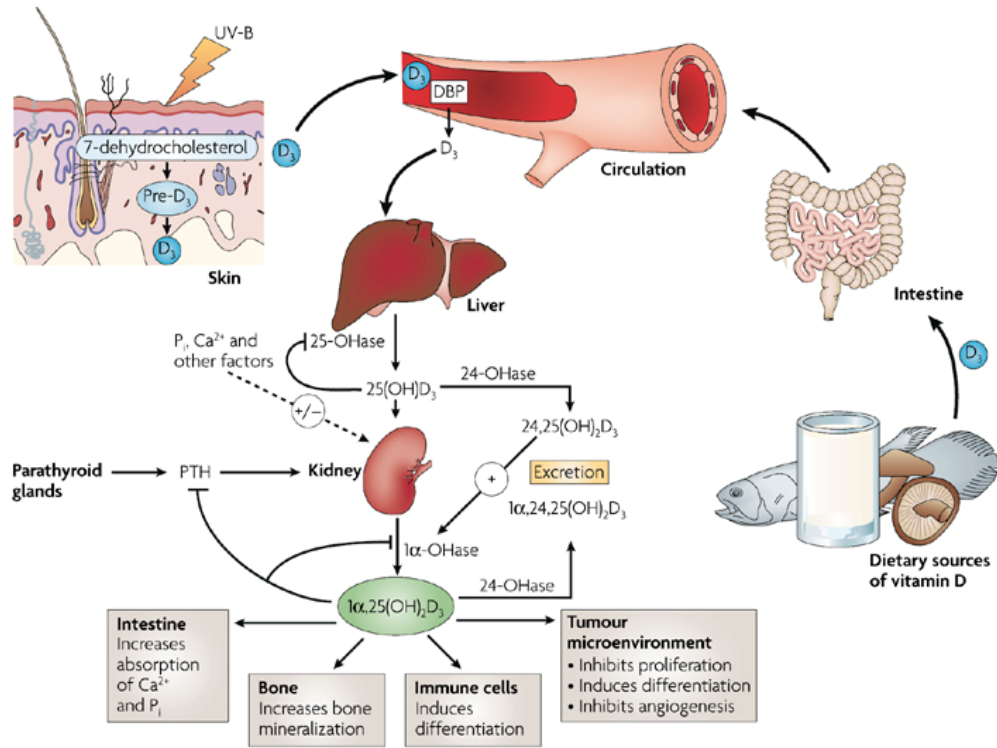
D3 vitamini yapımını, güneş ışığına maruz kalma süresi etkiler. Bu nedenle yaz aylarında serum D3 vitamini düzeyleri kış aylarına göre daha yüksektir. Ciltte pigmentasyonun fazla olması da D3 vitamini yapımının azalmasına neden olur (27). Camdan geçerek gelen güneş ışınlarının D vitamini üretimine katkısı yoktur (28). Esmer derili kişilerde deri pigmenti daha kalın olduğundan morötesi ışınlar daha az geçer. Bu nedenle bu kişilerde beyaz derili kişilere göre D3 vitamini sentezi yaklaşık olarak % 40 daha azdır (29).

Tablo I: Besinlerde D vitamini Düzeyleri (26)			
	D vitamini içeriği (IU/100 gr)		D vitamini içeriği (IU/100 gr)
Hayvansal gıdalar		Balıklar	
Biftek	13	Sardalya	1500
Karaciğer	20-40	Somon	220-440
Anne sütü	0-10	Karides	150
İnek Sütü	0.3-4	Uskumru	120
Tereyağı	35		
Peynir	12	Bitkisel Gıdalar	
Kaymak	50	Pancar	0.2
Yumurta sarısı	25	Lahana	0.2

2.1.3. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

D vitamininin yapısı; dört halkadan oluşur; B halkası, 5-6. ve 7-8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9-10. karbonlar arasından açılmıştır. A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. D2 ve

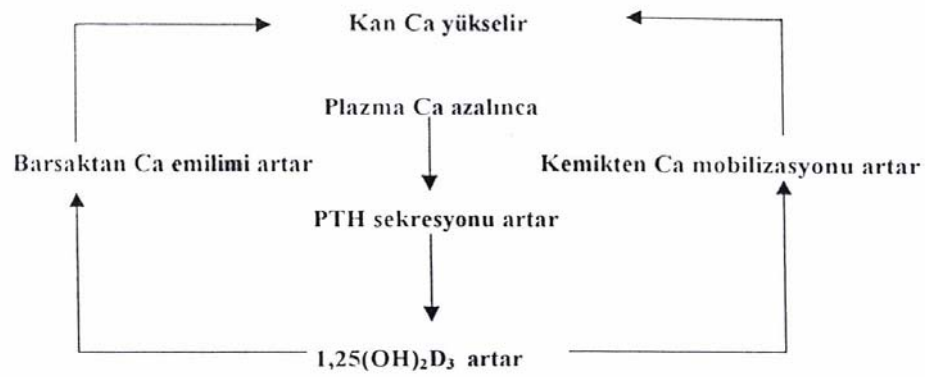
D3 vitaminleri safra tuzlarının yardımı ile ince bağırsakların üst kısımlarından emilip, primer olarak şilomikron içinde lenfatik sistem yoluyla kana karışır ve D vitamini bağlayıcı protein (DBP)'e bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. Dalga boyu 230-313 nm olan ultraviyole ışınları ile kolekalsiferole (vitamin D3) dönüştürülür (30).



Şekil 2. D Vitamininin Metabolizması (31)

D vitamini, önce karaciğerde 25(OH)D'ye, daha sonra böbreklerde 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25(OH)₂D) 'ye dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)₂D'dir. 25OHD'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür, bu nedenle vücuttaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan metabolit olarak kabul edilmektedir (Şekil 2). D vitamini metabolizmasında rol alan 25 α-hidroksilaz ve 1 α- hidroksilaz enzim aktiviteleri için Magnezyum (Mg) gereklidir. Mg, ayrıca parathormon (PTH) salgılanması ve etkisi için de gerekli olan siklik adenosin mono fosfat (cAMP) oluşumunda gereken adenil siklaz aktivitesini artırmaktadır (32).

Vücuttaki 25OHD vitamini kritik bir düzeyin altına indiğinde ya da bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1- α hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi yükselmektedir (33). Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca mobilize edici etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)₂D vitamini ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu bozulmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: 1,25 (OH)₂ D₃ Vitamini Metabolizması

D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki bu ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25OHD düzeyi saptanarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25OHD düzeyi 37,5 nmol/L (15 ng/ml)'nin altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25OHD yeterliliği için “eşik değer” olarak kabul edilmektedir (34, 35). Bu eşik değer, 25OHD vitamini düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış sonu aylar için daha çok geçerlidir. Yine erişkinler için D vitamini eksikliği terimini kullanırken 0–25 nmol/L düzeylerini sınır ve yetersizliği ifade ederken de 25–50 nmol/L 25OHD vitamini düzeyini kastedenler de mevcuttur (36). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir “eşik değer” bulunmamakla birlikte, serum 25OHD düzeyinin < 27,5 nmol/L (11 ng/ml) olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (37, 23). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ise 25OHD'nin < 37,5 nmol/L (15 ng/ml) olması D vitamini eksikliği olarak kabul edilmektedir (38).

Organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25OHD düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH)2D vitamini düzeyleri nedeniyle kemik “turnover”ı artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (39, 40). Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 alternatif iki isomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7-dehidrokolesterol’e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamin intoksikasyonu oluşmamaktadır (20, 12). Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamininin karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyum ve/veya mikrozomlarında bulunan 25-hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole (25OHD2) veya 25 hidroksikolekalsiferole (25OHD3) dönüşür. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün ‘feedback’ mekanizması ile düzenlenir (41, 42).

2.1.4. D VİTAMİNİ RESEPTÖRLERİ

1,25(OH)2 D vitamini, ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olan ve geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunan DBP’ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. Plazma DBP miktarı, dolaşımda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP’ nin % 5’i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25OHD veya 1,25(OH)2D vitamini total miktarının yalnız % 1’inin dolaşımda serbest bulunması, D vitamini zehirlenmesine karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (43).

D vitamininin aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR, steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörleri üst ailesindedir. VDR’ nin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı ve N-terminal bölgeleri bulunur. İnsan VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize, 427 aminoasitten oluşan 50 kDa’ luk bir proteindir. VDR bağırsak, kemik ve böbrekler dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası ve dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)2D3 üreten yerlerdir (12, 44). D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE’leri ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu

değiştirir. Bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein (CaBP) sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir.

Mide ve intestinal Hücreler	Kas hücresi
Osteoblastlar	Distal Renal Epitel
Prostat Hücreleri	Over Hücreleri
Paratiroid Hücresi	Pankreas Adacık Hücreleri
Epidermis Hücreleri	Dolaşımdaki Monositler
Transforme B Hücreleri	Aktif T Hücreleri
Nöronlar	Plasenta Hücreleri
Derideki Keratositler	Endokrin Hücreler
Deri Fibroblastları	Kondrositler
Kolon Enterositleri	Karaciğer Hücreleri
Aort Endoteli	Hipofiz Hücreleri

2.1.5. D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

Serum 25OHD ve PTH düzeyleri yakından ilişkilidir. Sağlıklı insanlardaki normal serum 25OHD düzeylerinin 10-55 ng/mL arasında değiştiği bildirilmektedir. Güncel bilgilere göre serum PTH düzeyinde plato değer oluşturan 25OHD konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre optimal D vitamini düzeyi 30 (25-32) ng/mL olarak bildirilmektedir. D Vitamini düzeyinin normal aralığının alt sınırı olarak 8'den 20 ng/mL'ye kadar farklı rakamlar ifade edilse de, D vitamini eksikliği tanımı için erişkinlerde 20 ng/mL, çocuklarda ise 11 ng/mL eşik değer olarak kabul görmektedir (47, 48).

Serum 25OHD vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması ise normal olarak kabul edilmektedir (49). Ancak son zamanlarda bu değerlerin <15 ng/ml olmasını eksiklik, 15-20 ng/ml arasında olmasını ise yetersizlik olarak kabul edenler de vardır (38).

2.1.6. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Gelişmiş ülkelerde çocukların yeterli beslenmesi, D vitamini desteği yapılması ve konu hakkında gerekli eğitimlerin verilmesi sayesinde nütrisyonel rikets sorunu hemen hemen ortadan kalkmıştır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere ise halen önemli bir çocuk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Ülkemiz güneşli günler açısından zengin olmasına rağmen, ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü, yanlış ve

yetersiz beslenme alışkanlıkları, bebeklerini cam arkasından güneşlendirme ve evin dışında giydirmeye gibi geleneksel yaklaşımlarından dolayı rikets yüksek oranlarda görülmektedir. 1974 yılında yapılan bir araştırmada rikets görülme sıklığının İstanbul'un genelinde % 4, gecekondü bölgesinde % 19 ve köylerinde % 14,7 olduğu bildirilmiştir (50). Yapılan diğer çeşitli çalışmalarda rikets görülme sıklıkları, Ege Bölgesi'nde % 6.9, Kayseri'de % 3.2 olarak bulunmuştur (50, 7).

Gebelerde serum 25OHD3 düzeyleri normalden daha yüksek olduğu için rikets genelde yaşamın ilk iki ayında görülmez. Ancak osteomalazili annelerin bebeklerinde yenidoğan döneminde bile rikets (konjenital) görülebilir. Doğum sonrası dönemde annede serum östrojen düzeyinin düşmesine bağlı olarak serum D vitamini düzeyinin düşmesinden dolayı anne sütünde D vitamini miktarı bebeğin ihtiyacını karşılayamayacak kadar düşük düzeylerde bulunur (51, 52). Preterm bebekler başta olmak üzere hızlı büyümenin gözlemlendiği 3-6 aylık çocuklarda rikets daha sık rastlanır. Büyümenin yeniden hızlandığı puberte döneminde de subklinik rikets görülebilir. Rikets gelişmesini önleyebilmek için DSÖ tüm bebeklere günde 400 IU D vitamini desteği verilmesini önermektedir (22). Rikets görülme sıklığı ilkbahar ve kış aylarında artış gösterir. Bu durum, özellikle kış aylarında doğan bebeklerin ve annelerin serum 25OHD3 düzeylerinin düşük bulunması ile ilişkili olabilir (7).

Etiyoloji

A. D vitamini yetersizliği

1-Konjenital: Gebeliğin özellikle son aylarında anneden geçen D vitamini fetus karaciğerinde depo edilir. Eğer annenin serum 25OHD3 düzeyi düşük ise doğumu takiben ilk aylarda bebekte rikets görülebilir (53).

2-Gıdalarda yetersiz D vitamini alınması: Anne ve çocuğun güneş ışınlarından yararlanma sürelerinin kısıtlı olduğu durumlarda deride D vitamini sentezi yetersiz olacağından, yalnızca anne sütü ile beslenen ve beraberinde D vitamini desteği yapılmayan çocuklarda rikets görülebilir. Et, süt ve yumurta gibi hayvansal besinlerin vitamin D içeriği bitkisel besinlere göre daha zengin olduğundan dolayı hayvansal gıdalardan ziyade bitkisel gıdalarda beslenen çocuklarda riketsin daha sık gözlenmesi beklenir(22).

B. Artmış D vitamini gereksinimi

a) Prematürelilik: Bu bebekler D vitamini, Ca ve P depoları yetersiz olarak doğdukları ve hayatlarının ilk aylarında zamanında doğan bebeklere göre daha hızlı bir büyüme gösterdikleri için D vitamini ihtiyaçları daha fazladır (54).

b) Kronik antikonvülsan ilaç kullanılması: Çocuklarda uzun süreli fenobarbital ve/veya difenilhidantoin kullanılması, karaciğerde sitokrom P 450 hidroksilasyon enzim indüksiyonuna sebep olur. Bunun sonucu olarak 25OHD3'ün daha polar ve daha az aktif metabolitlerine dönüşümü artar. Antikonvülsan ilaçlar doğrudan bağırsaklardan Ca emilimini de inhibe edebilirler (29).

c) D vitamini malabsorpsiyonu: Çölyak Hastalığı ve Kistik Fibrozis gibi malabsorpsiyon sendromlarında D vitamini ve/veya Ca'un emilimleri bozulabilmektedir. Safra yapımının ve duodenuma safra akımının azaldığı kronik karaciğer hastalıkları da steatore ve yetersiz D vitamini absorpsiyonuna neden olur. Terminal ileumu içine alan geniş bağırsak rezeksiyonlarında enterohepatik dolaşım bozulduğundan dolayı safra tuzlarının bağırsaklar yoluyla kaybı artar.

d) D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşmemesi

1. Kronik karaciğer hastalıkları: Karaciğerde D vitamininin 25-hidroksilasyonunun bozulması sonucu serum 25OHD3 düzeyi düşer.

2. Kronik böbrek hastalıkları: Bu hastalıklarda 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesinin azalması sonucu, 25OHD3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümü yeterince gerçekleşemez. Ayrıca kronik böbrek yetmezliklerinde görülen sekonder hiperparatiroidi ve asidoz durumları da rikets gelişmesine katkıda bulunabilir.

3. Stronsiyum ve alüminyum: Böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini inhibe ederek 25OHD3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümünü engellerler. Ayrıca kurşun, civa ve kadmiyum gibi ağır metallerin böbreklerde yaptığı tübüler zedelenme sonucunda, 1,25(OH)2D3 sentezi bozulabilir (22).

2.1.7. D VİTAMİNİ VE KRONİK HASTALIKLAR

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca Ca ve P dengesi ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün

D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, iltihabi bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz ve enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalıkta etkili olduğu bildirilmektedir (50, 55, 56, 57). Enterosit, osteoblast ve distal renal tubüllerin hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR'nin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (58).

VDR, aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar ve dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve pankreas beta hücrelerinde tanımlanmıştır (59, 60). Hypponen ve ark.(61) bir yaşımdan itibaren günde 2000 IU D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin % 80 azaldığını tespit etmişlerdir. Fuller ve ark. (62) D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskinin 3 kat artmış olduğunu bulmuşlardır.

Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (63, 64). Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda % 80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (65, 66).

Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler musküler kontraksiyon fonksiyonlarını artırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu artırdığı görülmüştür (67).

Kronik böbrek hastalarında D vitamini yapımı yetersiz olduğuunda hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (41).

1,25(OH)₂D vitamini, keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını

doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan “ calsipotriol ” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (12).

T helper hücreler tüm antijene özgü immun cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (68). Th1 hücreler hücre sel bağışıklık yanıtı için esastır, tümör ve hücre içi patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlokin-2 (IL-2) ve tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmun hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve iltihabi bağırsak hastalıkları (İBH) Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır (69). D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılama şeklindedir (12).

İBH'nın tedavisi ve korunmasında D vitamininin etkileri araştırılmış; IL-10 eksik farelerde 1,25(OH)2D3 eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmuştur. İnsanlarda diyetle D vitamini eksikliğinin otoimmun hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, Sjögren Sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (58, 70).

2.1.8. D VİTAMİNİ İNTOKSİKASYONU

Özellikle kırsal kesimlerde, Doğu, Güneydoğu ve Karadeniz Bölgeleri'nde D vitamini yetersizliği önemli bir sorunken, büyük şehirlerde yaşayan bebek ve çocuklarda da bilgi eksikliği veya hata ile uygunsuz D vitamini kullanılması yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. D vitamini intoksikasyonu hemen daima iatrojeniktir, ya sağlık personelinin rikets olmadan yüksek doz D vitamini önermesine ya da ailelerin 'erken diş çıkarması', 'erken yürüme' gibi istekler ve kulaktan dolma bilgilerle bebeklerine uygunsuz dozda D vitamini vermesine bağlıdır. Bu vakaların hepsinde ortak özellik günlük 400 IU'nin çok üzerinde D vitamini almalarıdır. Bunun nedeni doktorun dikkatsizliği veya ailenin kendi isteği ile yaptığı uygulamalardır. Örneğin 3 aydan küçük bebekte kraniotabesin anormal kabul edilmesi, 7-8 aylık bebekte diş çıkmamasının gecikme olarak değerlendirilmesi, normal fontanel genişliğinin fazla olarak değerlendirilmesi ya da bebeklik döneminde fizyolojik olan genu varusun deformite gibi algılanması sayılabilir. D vitamininin diş çıkarıcı, yürütücü, anabolizan gibi algılanması ve kullanılması da sık yapılan yanlışlara örnektir. Serum 25OHD3 düzeyinin 120 nmol/L üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul

edilmektedir (71). D hipervitaminozunda yağ dokusunda depolanan D vitamini bazen bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25OHD3 düzeylerine neden olabilmektedir. Serum 25OHD3 düzeyinin sürekli yüksek olması ince bağırsaktan Ca Emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu artırma ile şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır (72).

D vitamini intoksikasyonu vakalarında serum 25OHD3 düzeyi yüksek, serum 1,25(OH)2D3 düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi ise düşük seviyelerde olup hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur. Hastalarda uzun sürede nefrokalsinoza ve erişkinde koroner ateroskleroza neden olabilir (73).

D vitamini intoksikasyonunun temel bulgusu hiperkalsemi olup klinik bulgular buna bağlıdır. Hipervitaminozun erken belirtileri; istahsızlık, kabızlık, bulantı ve kusmadır. Kas güçsüzlüğü, halsizlik, apati, hipergastrinemi, ülser, pankreatit, bradiaritmiler, EKG bozuklukları, idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma, hipertansiyon ve nefrokalsinoz da görülebilir. Aort, kalp, kas, solunum ve merkezi sinir sisteminde kalsifikasyonlar saptanabilir. İyatrojenik sublinik D hipervitaminozunda Ca hafif yüksek, ALP normal ya da düşük, PTH düşük hatta baskılanmış, serum 25OHD3 düzeyleri yüksek saptanabilir. Hiperkalsiüri ve uzun süreli vakalarda medüller ekojenitede artış, hatta ürolitiaz saptanabilir. D hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini ile tedavisi esnasında görülürken daha nadir olarak da “stoss” D vitamini tedavileri esnasında görülebilmektedir. D vitamininin 600,000 IU ve daha yüksek dozda depo şeklinde uygulandığı “stoss” tedavileri esnasında nadiren ağır D vitamini intoksikasyonu bulguları gelişirken vakaların üçte birinde asemptomatik hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gözlemlendiği bildirilmiştir (74).

2.1.9. D VİTAMİNİ TEDAVİSİ

Anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesinin sağlanması D vitamini yetersizliğini önlemenin en fizyolojik yoludur. Genel olarak bebeklerin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinik iken haftada iki saat; gebe kadınların ise ellerinin ve yüzünün haftada üç kez günde 20 dakika güneş görmesi önerilmektedir (25).

Günlük düşük doz D vitamini kullanılması günümüzde en çok başvurulan yöntemdir. Ancak verilmesi gereken doz halen tartışmalıdır. Geniş çaplı araştırmalar bulunmadığından, uygulamada kullanılan D vitamini dozları 200-800 IU arasında

değişmektedir. Tarihsel olarak bu miktarın bir tatlı kaşığı balık yağı içindeki kadar yani 400 IU olduğu kabul edilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından en son tavsiye edilen günlük D vitamini miktarı 200 IU' dir (75). Kanada Pediatri Akademisi, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir (76). Birleşik Krallık'ta tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir (77). Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir. Ülkemizde de bütün yenidoğan bebeklere ilk ay içinde günlük 400 IU D vitamini başlanması konusunda fikir birliği bulunmaktadır.

D vitamininin günlük olarak verilmesi, pratikte uygulama güçlüğü yarattığından özellikle Orta Avrupa Ülkeleri'nde yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulaması denenmiştir. Başta Doğu Almanya olmak üzere bu ülkelerde yaşamın ilk yılı içinde 100-300 bin IU D vitamini altı hafta ile üç aylık aralarla uygulanmıştır. Sağlık personeli gözetiminde yapılan bu uygulamanın etkinliği ve güvenilirliği sınırlıdır. Markestad ve ark. (78) üç ayda bir tekrarlanan 600 000 IU'lik dozların etkin olmasına karşın toksisite riskinin yüksek olduğunu gösterdiler. Özellikle serum 25OHD3 düzeylerinin uygulamayı izleyen iki hafta içinde toksisite sınırı kabul edilen 120 nmol/L'nin üzerine çıktığı ve sonuçta hiperkalsemi görüldüğü bildirildi. Yapılan çalışmalarda 100-200 bin IU gibi dozlar kullanıldığında D vitamini düzeylerinin normal sınırlarda olduğu fakat azalmakla birlikte hiperkalsemi riskinin devam ettiği gösterildi (79). Sonuç olarak yüksek doz profilaksi uygulama kolaylığı sağlasa da D hipervitaminozuna yol açmadan etkin korumayı sağlayacak doz ve aralık henüz bilinmemektedir. Prematür bebekler normal serum 25OHD3 düzeyleri ile doğsa bile yağ dokusunun azlığı nedeniyle D vitamini depoları yetersizdir ve D vitamini desteği daha çok önem kazanır. D vitamini metabolizmasına katılan deri, bağırsak, böbrek, karaciğer, yağ ve kemik gibi doku ve organların kronik hastalıklarında D vitamini eksikliği görülebilir. Kullanılan çeşitli ilaçlar D vitamini eksikliğine yol açabilir. En güzel örnek antiepileptikler olup özellikle de difenilhidantoindir. Uzun süre ile bu ilaçları kullanacak çocuklara D vitamini desteğinin başlanması önerilir. Bunun yanı sıra D vitamini desteği steroidler ve kemoterapötik ilaçların kemik gelişim ve oluşumu üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için de verilmelidir (80).

2.2. KALSİYUM

Vücutta Ca'un % 99' u P ile birlikte kemikte depolanır. Geriye kalan % 1 lik kısım; enzim kofaktörü, hücre bölünmesi ve büyümesi, koagülasyon, kas kasılması, hücre içi sinyal iletimi ve nörotransmitter salınımı gibi pek çok vücut işlevinde rol alır (81). Süt çocuğunda normal serum Ca düzeyi 8.8-10.8 mg/dL arasında değişir. Plazma toplam Ca'unun yaklaşık % 7'si organik asitlerle kompleks oluşturmuş formda, % 46' sı proteine bağlı formda, % 47'si ise iyonize veya serbest formda bulunur. İyonize Ca, fizyolojik olarak aktif olan form olup düzeyi kompleks hormon sistemleri tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Proteinlere bağlı Ca'un % 80-90'ı albümine bağlıdır olup 1 gr albümin 0.8 mg/dl Ca bağlar (22).

Diyetle alınan Ca'un % 20-30'u duodenum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca'un ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Anne sütünde 30 mg/dl, inek sütünde 120 mg/dl ve endüstriyel mamalarda ortalama 53 mg/dl Ca bulunur. Ca düzeyi düşük olmasına rağmen Ca/ P oranının ikiye yakın olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütündeki Ca yüksek oranda emilir. Günlük Ca ihtiyacı süt çocukluğu döneminde 210-250 mg, daha büyük çocuklarda ise 800 mg dır (82).

Ca'un bağırsaklardan emilimini etkileyen faktörler aşağıdaki şekilde özetlenebilir (22):

- D Vitamini, kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırır.
- PTH, 1,25(OH)2D sentezini artırarak indirekt olarak etkiler.
- Kalsitonin, normalde etkisiz olup büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında 1,25(OH)2D sentezini artırarak indirekt olarak etkili olur.
- Seks steroidleri, 1,25(OH)2Dsentezini uyararak indirekt olarak etkiler.
- Glukokortikoidler, bağırsaklardan Ca emilimini doğrudan inhibe eder.
- Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asitler bağırsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır.
- Barsak içeriğinin asidik olması Ca emilimini artırır.

Kemik dokusundaki Ca metabolizmasını etkileyen faktörler ise şöyle özetlenebilir (22);

- D Vitamininin kemikte reseptörü olmamasına rağmen dolaylı etkileri mevcuttur. Akut olarak yüksek dozda osteoklast yapımını uyararak kemikten Ca mobilizasyonunu artırır; düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu artırır.
- PTH, osteoklastik aktiviteyi uyararak Ca rezorbsiyonunu artırır.
- Kalsitoninin en önemli görevi hızlı büyüme, gebelik ve laktasyon dönemlerinde osteoklastik aktiviteyi azaltarak iskeleti korumaktır.
- Prostaglandin E, düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorbsiyonunu uyarır.

Sağlıklı bireylerde böbrekten atılan Ca miktarı çeşitli faktörlere bağlıdır. Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarda Ca alınması idrarda Ca atılımında ani bir azalmaya sebep olmaz. Ancak malabsorbsiyon veya osteomalazide olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir. Glomerüllerden ultrafiltre olan Ca'un % 50-70'i proksimal nefrondan, % 30-40'ı proksimal tübülün son kısmı ile distal tübülden, % 10 kadarı ise distal nefrondan olmak üzere % 99'u geri emilir ve Na Emilimi ile paraleldir. Sitrat, fosfat, glukonat ve sülfat gibi anyonlarla kompleks yapmış Ca'a göre ultrafiltrattaki iyonize Ca tübül hücreleri tarafından daha kolaylıkla rezorbe edilebilir. İdrar pH'sı düşüğe anyonlarla kompleks yapmış Ca miktarı azalır.

PTH, böbrekten Ca atılımında en önemli düzenleyici hormondur. Etkisini Henle kulpunun çıkan kolu ve distal nefronda Ca geri Emilimini artırarak gösterir. Yine aynı şekilde 1,25(OH)₂D₃ de distal nefrondan Emilimi artırır. PTH yokluğunda idrarla Ca atılımı artar. İdrarla Ca atılımını artıran diğer faktörler; büyüme hormonu, tiroid hormonu, metabolik asidoz, glukagon, ozmotik diüretikler, sıvı yüklenmesi, loop diüretikleri ve uzamış açlıktır. Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrarla atılan Ca miktarını artırır. Akut ya da kronik serum P yükselmesi idrarla Ca atılımını azaltırken serum P düzeyindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır. (83).

2.3. FOSFOR

Total vücut fosforunun % 85'i kemikte kristaloid yapıda (Ca, P tuzları şeklinde), % 15'i ise hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur. Hücre dışı sıvıda bulunan P, üç fraksiyonda

bulunur: iyonize, proteine bağlı ve kompleks yapıda. Serum inorganik P'un % 10'u proteine bağlı, % 35'i Na, Ca ve Mg ile kompleks yapıda, geri kalan % 55'lik kısım ise iyonize halde bulunur (17). Serum P yoğunluğu yaş ile değişkenlik gösterir (Tablo III).

Vücuttaki tüm minerallerin % 22'sini P oluşturmaktadır. Bunun yaklaşık % 80'i erimeyen kalsiyum fosfat şeklinde dişlerde ve kemiklerde bulunur. Kalan % 20'si metabolik olarak çok aktiftir. Organik fosfat yapısal element olarak proteinlerin, yağların, karbonhidratların ve nükleoproteinlerin bileşiminde bulunur. Hüresel düzeyde enerji değişimlerinde organik fosfat molekülleri olan ATP-ADP önemli rol oynar. İnorganik P ise Ca ile birlikte kemik dokusunun ana bileşenidir. P emilimi diyetdeki Ca miktarı ile ters orantılıdır. Besinlerle alınan P'un % 50-70'i emilirken anne sütündeki P'un % 85'inin emildiği gösterilmiştir. P hemeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımının kontrolüdür. P'un % 70'i proksimal, % 30'u distal tübüslerden reabsorbe edilir (84).

Tablo III: Normal Fosfor Değerleri (81)	
Yenidoğan	4.3-9.4 mg/dl
1-5 aylar	4.8-8.1 mg/dl
6-24 aylar	4.4-6.8 mg/dl
2-3 yaşlar	3.6-6.5 mg/dl
Prepubertal çocuklar	3.6-5.6 mg/dl
Puberte	3.3-6.0 mg/dl
Puberte Sonrası	2.5-4.3 mg/dl

Böbrekten P atılımını etkileyen faktörler şunlardır (85, 86):

1. D vitamini: Tübüler P reabsorbsiyonunu stimüle eder. Ca seviyesindeki düşüklük böbrekten 1- α hidroksilaz salınımını artırarak 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sentezini artırır. Bu da P'un bağırsaktan emilimini ve böbrekten reabsorbsiyonu artırır.
2. PTH: P reabsorbsiyonunu inhibe ederek idrarla atılımını artırır.
3. Büyüme hormonu: P reabsorbsiyonunu uyarak atılımını artırır.
4. Fibroblast growth faktör 23 (Fosfatonin): Humoral bir mediyatör olarak tanımlanır ve P reabsorbsiyonunu inhibe ederek fosfatüri yapar. Bazı kalıtsal hipofosfatemik rikets tiplerinde etkilidir.

5. Diyet ve plazma fosforu: Diyetle alınan P miktarı renal Na-Pi kotransportunun en önemli fizyolojik düzenleyicisidir. Diyette alımdaki artış ve azalma idrarda P atılımında azalma ve artmaya yol açar

6. Mediatörler: Proksimal tübül hücrelerinde sentezlenen dopamin ve seratonin P transportunun parakrin düzenleyicisidir. Dopamin, fosfatürik iken seratonin tam tersi etki gösterir. Katekolaminler de alfa adrenerjik reseptörler üzerinden antifosfatürik etki gösterirler.

7. Asit-baz durumu: Akut solunumsal asidoz renal P Emiliminde azalmaya yol açarken, akut solunumsal alkalozda P Emiliminde artma izlenmektedir.

8. Büyüme: Serum P konsantrasyonu yenidoğan ve küçük çocuklarda erişkinler ve büyük çocuklara göre daha yüksektir. Bunun nedeni tübüler P reabsorpsiyonunun daha fazla olmasıdır.

9. Diüretikler: Mannitol, asetozolamid, tiazid diüretikleri ve loop diüretikleri fosfatüriye yol açarlar. İdrar P atılımı amilorid, spironolakton ve triamterenden çok az etkilenmektedir.

Bağırsaklardan P Emilimini etkileyen Faktörler (86);

1. D vitamini, doğrudan P Emilimini artırır.
2. PTH, etkisini 1,25(OH)2D3 seviyesini artırarak dolaylı gösterir.

Kemikte P metabolizmasını düzenleyen faktörler (86);

1. D vitamini, akut olarak yüksek dozda kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi kemikten mineralizasyonu uyarır.
2. PTH, osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemikten P mobilizasyonunu artırır.
3. Kalsitonin, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek P mobilizasyonunu azaltır.
4. Prostaglandinler, düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarır.

Sağlıklı kişilerde serum P düzeyleri sirkadyen ritm göstermektedir. Sabah erken saatlerde en düşük, gece yarısından sonra ise en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Diyetteki miktarının azalması veya artması öğleden sonra ve geceki P değerlerini etkilemektedir. Bu nedenle özellikle P bağlayıcı ajanların tedavide kullanıldığı böbrek

yetmezliği olan hastalarda kan örnekleri öğleden sonra alınmalıdır. İnsülin veya glukozun i.v. infüzyonu, karbonhidrattan zengin yemek, akut solunumsal alkaloz, epinefrin infüzyonu veya endojen alımı ile serum P konsantrasyonu akut olarak düşürülebilir (86).

2.4. ALKALEN FOSFATAZ

ALP, dört izoenzime sahip çinko içeren bir glikopeptittir. İnsanda bu izoenzimler; karaciğer, kemik ve böbrek kaynaklı dokuya özgül olmayan (tip 1), plasental (tip 2), germ hücre ya da plasenta benzeri (tip 3) ve intestinal (tip 4) tipler olarak sınıflandırılmaktadır. Serum ALP aktivitesi yaşa göre değışkenlik göstermektedir. Hayatın ilk üç ayında ALP aktivitesinde orta derecede bir yükselme gözlenirken, pubertede büyüme hızı ile ilişkili olarak normalin iki-üç katına kadar çıkmakta ve takip eden 1-2 yıl içinde normal erişkin değerlere gerilemektedir. Fetal ve plasental dokudaki üretim nedeniyle, gebelikte de ALP aktivitesi fizyolojik olarak normalin iki-üç katına kadar çıkmaktadır (87).

Rikette yüksek ALP aktivitesi kemik kaynaklı olup, böbrek ALP aktivitesindeki hafif azalma dışında diğer doku ALP aktivitelerinde bir değışiklik yoktur. Rikette osteoblastik aktivitedeki artışı yansıtmak üzere ALP aktivitesi artmaktadır, bu demineralize kırık ve osteoid dokuda yapım artışına bağlı olarak osteoblastlardaki aşırı proliferasyon nedeniyle. Osteoblastların ALP'den zengin oldukları iyi bilinmektedir. Bu hücrelerin ani büyümesi sonucu ALP'yi hücreden dışarı attıkları sanılmaktadır (88). ALP aktivite yüksekliği, riketteki biyokimyasal değışikliklerin en erken görülenidir. Bu hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak orta ya da yüksek derecededir. Normalde serum ALP aktivitesi 100–330 IU/L'dir (89).

ALP aktivitesindeki artışta cinse bağlı farklılıklar olduğu bilinmektedir. Örneğin Yunanistan'da yapılan bir çalışmada D vitamini almayan erkek çocuklarda ALP aktiviteleri, kızlardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (90). Yine aynı çalışmada ALP aktivitesi yüksek olan çocuklarda riketsin en az 2 klinik bulgusunun olduğu saptanmıştır. Riketsin radyolojik bulgularının değeriendirilmesinde de serum ALP aktivitesi önemli bir ölçüttür. Bir çalışmada ek doz D vitamini alan çocukların % 4-6'sında, almayanların ise % 13'ünde anormal ALP aktiviteleri saptanmıştır (91). Ağır malnutrisyonu olan riketsinlilerde ALP aktiviteleri yükselmeyebilir (92).

Selim geçici hiperfosfatazemi (SGH) ilk kez 1977 yılında Posen ve ark. (92) tarafından tanımlanmış ve 1985 yılında tanı kriterleri geliştirilmiştir (93). SGH tanısı, 5 yaşından küçük çocuklarda serum ALP aktivitesi normalin 3-50 katı yüksekliğindeyken, ALP yüksekliğiyle ilişkili semptomların bulunmaması, ya da ishal, kusma, üst solunum yolu enfeksiyonu, konvulziyon ve gelişme geriliği gibi ilişkisiz semptomların varlığı, klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer veya kemik hastalığının bulunmaması, ALP izoenzim analizinde kemik ve/veya karaciğer fraksiyonunda artış saptanması ve serum ALP aktivitesinin 4 ay içinde normale dönmesi ile konulmaktadır (93).

2.5. MAGNEZYUM

Erişkin bir insanın vücudunda bulunan Mg yaklaşık 25 gramdır. Bunun % 60-70'ı kemikte geri kalanı ise kas ve yumuşak dokularda hücre içerisinde bulunmaktadır. Hücre içindeki Mg'un büyük çoğunluğu adenosin difosfat, adenosin trifosfat, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenlerine bağlıdır. Enzimler için kofaktör olarak enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezinde; ayrıca membran transportu ve hücre içi sinyal iletiminde görev alır. Total vücut Mg'un sadece % 1' i hücre dışı sıvıda bulunur; bunun % 30' u protein bağlı, % 60-65' i serbest ve %5-10' u sitrat, fosfat, okzalat gibi anyonlarla kompleks yapmış haldedir. Normal total plazma Mg konsantrasyonu 1.7-2.3 mg/dl (0.71-0,96 mmol/L)'dir. Vücut Mg dengesi intestinal emilim ve renal atılım arasındaki dengeye bağlıdır. Gastrointestinal sistemden emilimindeki bozulma en sık görülen hipomagnezemi nedenidir. Malabsorbsiyon, kronik ishal ve steatoresi olan hastalar, ince bağırsak bypass cerrahisi sonrasında, ileostomili hastalarda, loop ve osmotik diüretik kullananlarda ve ilaçlara bağlı olarak (aminoglikozid, amfoterisin B, sisplatin, siklosporin ve foskarnet) hipomagnezemi gelişebilir. Hipomagnezemi genellikle hipokalemi ve hipokalsemi ile birlikte görülmektedir. PTH salınımının inhibisyonu ve iskelet sisteminin PTH etkilerine direnci nedeni ile hipokalsemi izlenir. Hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalsemi ve hipokalemi düzelmemektedir. Mg eksikliği genellikle asemptomatiktir. İlk belirtiler karın ağrısı, bulantı, kusma ve letarjidir. Nörolojik bulguları hipokalsemide görülenlere benzer. Hiperrefleksi, karpopedal spazm, tetani, konvulsiyon, Chvostek's ve Trousseau's belirtileri varlığı gibi. EKG'de QRS' de genişleme, QT mesafesinde uzama ve T sivrileşmesi görülür. 'Torsades de pointes', premature ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon da bildirilmiş olup i.v. Mg-sülfata yanıt alınmıştır.

Mg eksikliği ve alım azlığı inme, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve astım için risk faktörüdür (86).

2.6. PARATIROID HORMON

PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 9,5 kD ağırlığında 84 aminoasitten oluşan, Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip polipeptid yapılı bir hormondur. İnsanlarda PTH geni insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir. PTH'un sentez ve sekresyonunda majör rolü dolaşımdaki Ca konsantrasyonu oynar. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki vardır. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz (30). Kan Ca ve Mg düzeyleri dışında dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prolaktin, glukogan, kortizol, prostaglandinler, kalsitonin ve çeşitli katekolaminler de PTH salınımında etkilidir (30).

PTH, hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir. En önemli fonksiyonu, böbreklerden Ca reabsorbsiyonu ile kemikten Ca rezorbsiyonunu arttırarak hipokalsemiyi önlemektir. Böbrek üzerindeki etkileri; Ca reabsorbsiyonunu arttırmak, Na, P ve HCO₃ reabsorbsiyonunu inhibe etmek, 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25(OH)₂D₃ yapımını arttırmaktır. PTH ayrıca 1,25(OH)₂D₃ sekresyonunu arttırarak dolaylı olarak bağırsaktan Ca Emilimini arttırmaktadır (30).

2.7. RİKETS

2.7.1. NUTRİSYONEL RİKETS

Yaşam boyunca D vitamini, Ca ve P'a ihtiyaç olmasına rağmen, özellikle hızlı büyümenin gözlemlendiği bebeklik ve ergenlik dönemlerinde D vitamini, dolayısıyla Ca ve P eksikliğinin, öncelikle büyüme plağı üzerine zararlı etkisi belirgin olmaktadır. İşte rikets; büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel füzyon gerçekleşmeden önce D vitamini, Ca ve/veya P eksikliğine bağlı olarak epifizyal plağın bozuk mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun genel olarak mineral içeriğinin azaldığı bir metabolik kemik hastalığıdır (94). Bugün için ülkemizde riketse yol açan en önemli neden D vitamini eksikliğidir.

2.7.2. RİKETS TARİHÇESİ

Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efes'li Soranus (98–138) ve Bergama'lı Galen (130–200)'dir. Rönesans devrinde rikets, özellikle Kuzey Avrupa

Ülkeleri'nde çok yaygındı. O yıllarda ressamlar tarafından yapılan hemen her resimde dört köşe kafa, göğüste ve bacakta şekil bozuklukları, sarkık karın, el bileklerinde genişleme, raşitik rozariler ve Harrison oluşu gibi rikets bulgularının olduğu bildirilmiştir (95). XVII. yüzyılda İngiltere'de rikets çok yaygındı. Hastalık evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarında görülüyordu ve bu hastalığa "İngiliz Hastalığı" deniliyordu. İngiltere'de 1915 yılında ilkokul öğrencilerinde % 80, 1928'de anaokullarında % 87, 1944'de 3-6 yaşındaki çocuklarda % 79 oranında rikets tanısı konulduğu bilinmekte idi. Mellanby 1918'de riketsin balık yağı kullanımı ile önlenebileceğini gösterdi. McCollum ise balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin D vitamini olduğunu kanıtladı. Daha sonra Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden vitamin D₂'ye dönüşümünü sağlayarak, besinlerin anti-raşitik özellik kazandığını gösterdi. Daha sonra vitamin D'nin yapısı aydınlatıldı ve mayadan ucuz bir şekilde sentezlenen bitkisel D vitamini, standart olarak 250 cc süte 400 IU dozunda güçlendirmek amacıyla ilave edildi. (95)

1960'lı yıllarda kapalı giyinen ve vejeteryan beslenen annelerin bebeklerinde görülen ikinci rikets atağı oral D vitaminin damlasıyla kontrol altına alınmıştı. 1990'lı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise üçüncü defa nutrisyonel rikets tanısında belirgin bir artma saptandı. Bu dönemde, ABD'de Afro-Amerikanlar'ın ve Hispanikler'in sadece anne sütü ile beslenen bebekleri en başta gelen risk grubunu oluşturuyordu. Ayrıca ev içinde yaşam, maternal vitamin D eksikliği, vitamin D intoksikasyonundan korkma, deri kanseri olma korkusu ile güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınmaması bu dönemdeki rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında sayılmaktadır (96).

2.7.3. EPİDEMİYOLOJİ

D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmin görülme sıklığı; iklim, coğrafik koşullara ve toplumun sosyo-ekonomik durumuna göre değişiklikler gösterir. Gelişmiş ülkelerde raşitizm çocukluk çağı problemi olmaktan çıkmasına rağmen ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise hala güncelliğini korumaktadır (97). İlk belirtiler büyümenin en hızlı olduğu dönemde ortaya çıkar. Prematürel hızlı büyüdüklerinden daha kolay raşitizm oluşur. Nadir olarak annelerinde D hipovitaminozu olan bebeklerde konjenital raşitizm oluşabilir. Yenidoğan döneminde Ca alımının düşük olması da klinik bulguların ortaya çıkışını etkiler. Genellikle belirtiler 2. - 3. aylarda görülmeye başlar ve 2 - 3 yaşına ka-

dar devam eder. Deri pigmentasyonunun fazlalığı güneş ışınlarından yararlanmayı azalttığı için siyah ırkta raşitizm daha sık görülür (29, 98). Rikets, epifizler kapanana kadar her yaşta görülebmesine rağmen sıklıkla 18 aydan önce görülmektedir. Erzurum Bölgesi'nden yapılan bir çalışmada riketsli hastaların % 10,6'sının ilk 6 ayda, % 42,6'sının 7–12 ay arasında, % 26,9'unun 13–18 aylarda ve % 19,9'unun da 19–36 ay yaş aralığında tanı aldığı tespit edilmiştir (99).

2.7.4. KLİNİK BULGULARI

Raşitizmin en belirgin etkileri kemik doku üzerinde görülür. İlk yıl el ve ayak bileklerinde genişleme ve göğüs kafesinde kostokondral bileşkelere genişlik (rozari) en belirgin bulgudur. Alt kostalardaki yumuşamaya bağlı diyafragmanın içeriye çekilmesi sonucu Harrison oluğu görünümü, kraniotabes, sütürlerde genişlik ve ön fontanel kapanmasında gecikme diğer bulgulardır. İlk yıldan sonra kemik deformiteleri, kas zayıflığı ve kemik ağrısı sonucu oluşan bulgular belirgindir. Çocuk yürümeye başladıktan sonra oluşan O-bacak deformitesi kemik ağrısı ve kas zayıflığı sonucudur. Tokmak dizler oluşur. Kaput kuadratum görünümü olabilir. Dişlerin çıkması gecikir. Daha büyük çocuklarda halsizlik ve kemik ağrıları ön plandadır. Adölesanlarda ise aynı yenidoğanlarda olduğu gibi radyolojik ve biyokimyasal bulgular siliktir. Hipokalsemi bulguları özellikle tetani ile kendini gösterir. Bu yaşlarda X-bacak deformitesi görülebilir (81). Riketsin klasik bulgularından biri olan kraniotabesin ilk 3 ayda fizyolojik olarak da görülebileceği unutulmamalıdır. İlerlemiş olgularda kemiklerde kırıklar görülebilir. İleri evre riketste kilo alımında yetersizlik ve boy kısalığı önemli bir bulgu iken, yürüme çağındaki çocuklarda hipotoni sık görülebilmektedir. Ağır rikets olgularında miyelofibroze bağlı hepatosplenomegali de görülebilir (100).

2.7.5. LABORATUAR BULGULARI

Klinik bulguları ile raşitizm düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için serum Ca ve P düzeyleri ve ALP aktivitesine bakılır. Biyokimyasal bulgulara göre raşitizmde üç dönem belirlenmiştir (101). Bunlar:

1. Dönem: Ca'un bağırsaklardan emilememesi ve kemiklerden rezorbe olamaması sonucu hipokalsemi gelişir. Renal P reabsorpsiyonu ve serum P düzeyi normaldir. Kemikteki mineralizasyon yetersizliği ve artmış turnover serum ALP aktivitesinin artmasına neden olur.

2.Dönem: Gelişen sekonder hiperparatiroidi, kemiklerden Ca rezorpsiyonu ve böbreklerden artmış Ca reabsorpsiyonu ile serum Ca düzeyini normale getirir. Artmış PTH'un böbrek üzerine etkisi ile idrarla P atılımı artar ve serum P düzeyi düşer. ALP aktivitesi artmış olarak devam eder.

3. Dönem: D vitamini metabolitlerinin tam veya kısmi yetersizliği kemiklerden yetersiz Ca rezorpsiyonu ile sonuçlanır ve serum Ca düzeyi yeniden düşer. Bu dönemde serum P düzeyi düşük olup ALP aktivitesi artmaya devam eder. Düşük Ca ve P düzeylerinin ve sekonder hiperparatiroidinin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir. PTH düzeyinin sekonder olarak artmış olması, cAMP atılımında artma ve glisin, serin, treonin, tirozin, glutamin, lizin ve histidin artışı ile karakterize aminoasidüriye neden olur.

2.7.6. RADYOLOJİK BULGULAR

Radyolojik bulgular rikets tanısında genellikle destekleyicidir. Olguların hemen tümünde radyolojik bulgu saptanmaktadır. Riketse bağlı klasik radyolojik bulgular büyüme plağında genişleme; metafiz sınırlarında düzensizlik, fırçalaşma ve çanaklaşma ile genel osteopenidir. Erken tanı için 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 (102).

2.7.7. TEDAVİ

Nutrisyonel rikets tedavisinden amaçlanan klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve yeterli düzeyde D vitamini deposunun sağlanmasıdır. Genellikle iki tedavi şekli tercih edilmektedir. Bunlardan birincisi düşük dozda uzun süreli D vitamini tedavisidir. Bu tedavi modelinde 4–6 hafta süreyle günde 1.000–10.000 IU oral D vitamini verilmektedir. İkincisi ise yüksek doz (300.000–600.000IU) D vitamini tek ya da bölünmüş dozlar halinde oral ya da parenteral yolla verilmektedir. Her iki tedavi ile birlikte Ca verilmesi de önerilmektedir (24).

Laurence Finberg tarafından 1994'de yayınlanan 'stoss therapy' modelinde, rikets tanısı alan hastalara bir gün içinde tek ya da bölünmüş dozlar halinde yüksek doz D vitamini verilmesi önerilmektedir. Finberg, oral 600.000 IU D vitaminini 2 saat arayla 6 doza bölmek suretiyle; hipokalsemi tespit ettiği hastalarına ayrıca günde 1000 mg oral Ca tedavisi vermiştir. Hastalarda 4–7 gün sonra biyokimyasal, 10–14 gün sonra radyolojik

iyileşme olduğunu; ALP düzeyinin ancak 6–12 haftada normale döndüğünü bildirmiştir. Hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi tespit etmemiştir. Bu çalışmanın sonunda Finberg rikets tanısı alan hastalarda 'stoss therapy' ile hem riketsin iyileştiğini hem de en az 3 ay yetecek kadar D vitamini deposu oluşturulduğunu ifade etmiştir (103).

ESPE Kemik Sağlığı Grubu ise 'stoss therapy'yi 300.000 IU dozunda önermektedir. Oral verilen D vitamininin emilimini bozan bir patoloji olduğunda ise parenteral yolun tercih edilmesi; ayrıca hipokalsemiyi önlemek için hastalara iki hafta süreyle Ca verilmesi de önerilmektedir (24). 'Stoss therapy' nin en önemli yan etkisi D vitamini intoksikasyonudur. Yüksek dozda verilen D vitamini yağ dokusunda depolanmakta ve gerektiği kadar metabolize edilerek salınmaktadır (104). Nutrisyonel rikets tedavisinde uyum sorunlarından dolayı düşük doz ve uzun süreli tedavi etkin bir şekilde kullanılamamaktadır. Yüksek doz 600.000 IU ile D vitamini tedavisinin ise hiperkalsemiye yol açabilme riski nedeniyle, ancak yakın takip imkanı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Sonuç olarak D vitamini yetersizliğine bağlı riketsin tedavisinde; 1–2 hafta süre ile 50–100 mg/kg/gün elementer Ca tedavisi ile birlikte, kısa sürede 300.000 IU oral D vitamin verilmesinin en uygun tedavi seçeneği olduğu yönündeki görüşler hakimdir. Burada önemli olan D vitamini eksikliğine bağlı rikets tanısının kesin olması ve hastaların dikkatle izlenmesidir. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, hipokalsemik nöbet, kardiyomiyopati ve raşitik pnömopati gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir. Ancak yeterli D vitamin ve Ca tedavisi ile tam olarak iyileşme sağlanabilir. Kemiklerde oluşan deformitelerin düzelmesi uzunca bir zaman alabilir. Özellikle bacaklardaki şiddetli eğilmeler cerrahiye gerek kalmadan yıllar içinde düzelmektedir. Bununla birlikte ağır riketsi olan hastalarda görülen göğüs deformitesi, raşitik pelvis ve boy kısalığı gibi patolojiler kalıcı olabilmektedir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Desteği

Çalışma Kasım 2010 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi polikliniklerine başvuran ve servislerine çeşitli nedenlerle yatırılan bebekler ve çocuklarda yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından onay alındı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2011-29 protokol numarası ile 04.01.2011 tarihinde onay alındı. Ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak izin alındı.

Çalışma grubu

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi polikliniklerine başvuran ve servislerinde çeşitli nedenlerle takip edilen yaşları 3-36 ay aralığındaki sağlıklı ve hasta bebekler ve çocuklar alındı. Kronik hastalığı, malnütrisyonu, uzun süreli ilaç kullanma hikayesi olan hasta bebek ve çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Anket Uygulaması

Çalışmaya alınan hastalara ilave hastalığı olup olmadığı, D vitamini kullanımı (kullanmış ise ne zaman başlanıldığı, kullanım düzeni, dozu), beslenme şekli (anne sütü, mama ve ek gıda kullanımı) sorgulandı.

Kan Örneklerinin Alınması

Çalışmaya alınan tüm bebek ve çocuklardan serum Ca, P ve Mg düzeyleri, ALP aktivitesi, plazma PTH ve 25OH D vitamini düzeyleri çalışılmak üzere kan örnekleri alındı.

Kan örnekleri aynı gün içerisinde biyokimya ve metabolizma laboratuvarlarına gönderildi. D vitamini düzeyinin güneş ışınlarından etkilenmesi nedeniyle mevsimsel farklılığın saptanabilmesi amacıyla kan örnekleri bir yıl boyunca yılın 4 mevsimine dağıtılarak alındı.

Laboratuvar Ölçümleri

Serum Ca, P ve Mg düzeyleri ve alkalen fosfataz aktivitesi Siemens 1800 otoanalizör cihazında, plazma PTH düzeyleri İmmulite 2000 otomasyon cihazında hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Kitlerin referans aralığı; Ca 8.3-10.6 mg/dl, P 2.4-5.1 mg/dl, ALP 0-500 U/L, Mg 0.53-1.11 mmol/L, PTH 11.1-79.5 pg/mL idi.

Plazma 25OHD vitamini düzeyleri Hastanemiz Metabolizma Laboratuvarı'nda Agilent 1100 seri HPLC cihazında ChromSystems 25OHD3 vitamini kitleri kullanılarak çalışıldı. Kitin referans aralığı kış için 10-60 µg/L, yaz için 20-120 µg/L' idi.

Plazma 25OHD vitamini düzeyi; 5 ng/ml'nin altında ise ciddi eksiklik, 15 ng/ml'nin altında ise eksiklik, 15-20 ng/ml aralığında ise yetersizlik, 20-100 ng/ml arasında ise yeterlilik, 100 ng/ml üzerinde ise fazlalık, 150 ng/ml'nin üzerinde ise intoksikasyon olarak değerlendirildi (38).

İstatistik Yöntem:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi IBM SPSS Statistics 20.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk Testi ile bakıldı. Sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise grup sayısı ikiden fazla ise Kruskal-Wallis Analizi, çoklu karşılaştırma testi olarak da Dunn Testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Kikare Testi'nin exact yönteminden yararlanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Kasım 2010 ile Kasım 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi polikliniklerine başvuran ve servislerine çeşitli nedenlerle yatan yaşları 3 ay ile 36 aylar arasında 157 erkek (% 49.7), 159 kız (% 50.3) olmak üzere 316 bebek ve çocuk alındı. Çalışmaya alınan bebek ve çocukların 202' si (% 63.9) sağlıklı, 114' ü (% 36.1) ise hasta grubunu oluşturdu (Tablo IV).

Başvuru yaptıkları bölümlere göre bakıldığında, bebek ve çocukların 202' si sosyal pediatri ve genel pediatri, 13'ü kardiyoloji, 1'i immünoloji, 15'i gastroenteroloji, 12'si endokrinoloji, 11'i nörolojisi, 32'si intaniye, 22'si nefroloji, 4'ü hematoloji, 1'i alerji ve 3'ü ise çocuk cerrahisi polikliniklerine başvurmuş idi.

Çalışmaya alınan sağlıklı ve hasta gruplarındaki bebek ve çocukların 281'i (% 88.9) Kayseri'den, 35'i (% 11.1) ise çevre illerden başvurmuştu.

D vitamininin mevsimsel değişkenliği göz önüne alınarak, bebek ve çocukların 95'i (% 30.1) kış, 78'i (% 24.7) ilkbahar, 67'si (% 21.2) yaz, 76'sı (% 24.1) ise sonbahar mevsiminde çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil edilen bebek ve çocukların 42'si (% 13.3) anne sütü + mama + ek gıda, 14'ü (% 4.4) anne sütü + mama, 92'si (% 29.1) anne sütü + ek gıda, 28'i (% 8.9) anne sütü, 47'si (% 14.9) mama + ek gıda, 93'ü (% 29.4) ise sadece ek gıda ile beslenmekte idi.

Tablo IV. Sağlıklı ve hasta bebek ve çocukların cinsiyete göre dağılımı			
Cinsiyet	Kız n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
Sağlıklı	100 (31.6)	102 (32.3)	202 (63.9)
Hasta	59 (18.7)	55 (17.4)	114 (36.1)
Toplam	157(50.3)	159 (49.7)	316 (100)

Günlük D vitamini kullanımı sorgulandığında çalışmaya alınan bebek ve çocukların 304'ünde (% 96.2) D vitamini kullanma hikayesi varken, 12'sinde (% 3.8) yoktu (Tablo V). D vitamini kullanmakta olanların 237'sinin (% 75) 2. haftadan itibaren, 35'inin (% 11.1) 1. aydan itibaren, 21'inin (% 6.6) 1. günden itibaren, 4'ünün (% 1.3) 1. haftadan itibaren, 4'ünün (% 1.3) ise 3. aydan itibaren D vitamini kullanmaya başladıkları saptandı.

Tablo V: Sağlıklı ve hasta grubundaki bebek ve çocuklarda D vitamini kullanma hikayesi			
D vitamini kullanma hikayesi	Durum		Toplam n (%)
	Sağlıklı Grubu n (%)	Hasta Grubu n (%)	
Var	196 (62.0)	108 (34.2)	304 (96.2)
Yok	6 (1.9)	6 (1.9)	12 (3.8)
Toplam	202 (63.9)	114 (36.1)	316 (100)
$\chi^2 = 1.049, p = 0.362$			

D vitamini dozlarına bakıldığında, D vitamini almakta olanların 267 sinin (% 87.8) her gün 3 damla, 9'unun (% 3) her gün 4 damla, 7'sinin (% 2.3) her gün 5 damla, 6'sının (% 2) her gün 6 damla, 1'inin (% 0.3) her gün 7 damla, 1'inin (% 0.3) her gün 9 damla, 2'sinin (% 0.7) her gün 2 defa 3 damla, 7'sinin (% 2.3) multivitamin kullandığı, 1'inin (% 0.3) de D vitamini ampül kullandığı öğrenildi.

D vitamini kullanma hikayesi olan bebek ve çocukların 209'unun (% 66.1) D vitaminini düzenli, 95'inin (% 30.1) ise düzensiz olarak kullanmakta olduğu öğrenildi (Tablo VI).

Tablo VI. Sağlıklı ve hasta gruplarında D vitamini kullanma durumu			
D vitaminini kullanma	Gruplar		Toplam Sayı (%)
	Sağlıklı Grup Sayı (%)	Hasta Grubu Sayı (%)	
Düzenli	137 (45.1)	72 (23.7)	209 (68.8)
Düzensiz	59 (19.4)	36 (33.1)	95 (31.2)
Toplam	196 (64.5)	108 (35.5)	304 (100)
$\chi^2 = 0.338, p = 0.561$			

Çalışmaya alınan bebek ve çocukların 20'sinde (% 6.3) fizik muayenede kemik metabolizmasını ilgilendiren patolojik bulgular mevcuttu. Bu bebek ve çocukların 3'ünde O-bacak deformitesi, 6'sında kapanmamış fontanel ve/veya geniş fontanel, 1'inde erken diş çürümesi, 1'inde boy kısalığı, 2'sinde kraniosinostoz, 5'ünde raşitik rozary, 1'inde göğüs deformitesi, 1'inde spontan kırık tespit edildi.

Sağlıklı ve hasta gruplarında serum Ca, P ve Mg düzeyleri, ALP aktivitesi, plazma PTH ve 25OHD vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında plazma 25OHD vitamini düzeyleri hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak daha düşük ($p < 0.05$), diğer parametreler her iki grupta benzerdi ($p > 0.05$) (Tablo VII).

Mevsimlere göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında Ca için ilkbahar-yaz, ilkbahar-sonbahar, kış-yaz mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo VIII). Mevsimlere göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında P için sonbahar-yaz ve ilkbahar-yaz mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VII. Sağlıklı ve hasta gruplarında laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi			
	Gruplar		<i>p</i>
	Sağlıklı Grup (n = 202) Medyan (25.p-75.p)	Hasta Grup (n = 114) Medyan (25.p-75.p)	
Kalsiyum (mg/dl)	10.20 (9.81-10.60)	10.25 (9.80-10.64)	0.778
Fosfor (mg/dl)	5.25 (4.90-5.69)	5.20 (4.80-5.55)	0.218
Magnezyum (mmol/L)	0.97 (0.85-1.03)	0.98 (0.89-1.04)	0.344
Alkale Fosfataz (U/L)	204.00 (167.00-253.25)	208.50 (171.00-251.00)	0.627
Parathormon (pg/ml)	27.19 (17.95-38.10)	28.32 (19.07-37.31)	0.782
25OHD vitamini (ng/ml)	34.35 (23.57-46.00)	29.85 (20.22-39.62)	0.017*
Tüm karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.			

Mevsimlere göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında, kış mevsiminde yaz, sonbahar ve ilkbahar mevsimlerine göre Mg düzeyinin daha yüksek olduğu; Mg için kış-yaz, kış-sonbahar ve kış-ilkbahar mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo VIII). Mevsimlere göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında plazma 25OHD vitamini düzeylerinin kış mevsiminde daha düşük, yaz mevsiminde ise daha yüksek olduğu saptandı. Bu değerlendirmelere bakarak plazma 25OHD vitamini için yaz- kış, yaz-ilkbahar, sonbahar-kış ve sonbahar-ilkbahar mevsimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.05$), (Tablo VIII). Mevsimlere göre laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ALP aktivitesi ve plazma PTH düzeyleri için mevsimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$) (Tablo VIII). Mevsimlere göre sağlıklı ve hasta grubunun laboratuvar değerlendirmesinde P,

Mg, ALP, PTH ve 25OH D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$).

Tablo VIII. Mevsimlere göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi					
Laboratuvar parametreleri	KIŞ Medyan (25.p-75.p)	İLKBAHAR Medyan (25.p-75.p)	YAZ Medyan (25.p-75.p)	SONBAHAR Medyan (25.p-75.p)	P
Kalsiyum (mg/dl)	10.30 (10.00-10.68) ^{ac}	10.41 (10.11-10.77) ^a	9.90 (9.36-10.32) ^b	10.05 (9.73-10.49) ^{bc}	< 0.001
Fosfor (mg/dl)	5.30 (5.00-5.60) ^a	5.30 (5.00-5.80) ^a	4.91 (4.63-5.25) ^b	5.35 (4.90-5.79) ^a	< 0.001
Magnezyum (mmol/L)	1.00 (1.00-1.10) ^a	0.94 (0.85-1.01) ^b	0.89 (0.82-0.99) ^b	0.91 (0.84-0.99) ^b	< 0.001
Alkalin fosfataz (U/L)	197.00 (167.75-252.75)	214.00 (170.00-251.00)	196.00 (164.50-226.25)	226.50 (178.00-262.50)	0.058
Parathormon (pg/ml)	22.72 (19.96-35.92)	22.10 (14.30-38.10)	29.50 (22.40-39.00)	27.80 (20.20-38.80)	0.122
25 OHD vitamini (ng/ml)	28.10 (19.38-39.75) ^a	28.95 (20.00-37.90) ^a	40.00 (30.20-51.38) ^b	36.45 (24.00-46.50) ^b	< 0.001
*a,b,c: Aynı harflerin yer aldığı gruplarda istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.					

Çalışmaya alınan bebek ve çocukların Ca, P ve Mg düzeyleri, ALP aktivitesi, plazma PTH ve 25OH D vitamini düzeyleri beslenme durumlarına göre karşılaştırıldığında; anne sütü alan bebek ve çocukların Ca düzeyinin ek gıda alanlara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo IX). Anne sütü ve anne sütü+mama ile beslenenlerin P düzeylerinin yüksek; ek gıda, anne sütü+mama+ek gıda, mama+ek gıda ile beslenen bebek ve çocukların P düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Anne sütü+mama alanlarla ek gıda alanların, anne sütü alanlarla ek gıda alanların ve mama+ek gıda alanlarla ek gıda alanların P düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$) (Tablo IX). Çalışmaya alınan bebek ve çocukların Mg, ALP, PTH ve 25OHD vitamin düzeyleri ve beslenme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX. Çocukların beslenme durumlarına göre laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi							
	Anne sütü + mama + ek gıda Medyan (25.p-75.p)	Anne sütü + mama Medyan (25.p-75.p)	Anne sütü + ek gıda Medyan (25.p-75.p)	Anne sütü Medyan (25.p-75.p)	Mama+ ek gıda Medyan (25.p-75.p)	Ek gıda Medyan (25.p-75.p)	<i>p</i>
Kalsiyum (mg/dl)	10.31 (9.64-10.87) ^{ab}	10.30 (9.95-10.5) ^{ab}	10.30 (9.85-10.74) ^{ab}	10.53 (10.05-10.79) ^a	10.36 (10.00-10.60) ^{ab}	10.00 (9.70-10.40) ^b	< 0.002
Fosfor (mg/dl)	5.16 (4.73-5.72) ^{ab}	5.64 (5.29-6.15) ^a	5.27 (4.91-5.70) ^{ab}	5.61 (5.03-6.03) ^a	5.28 (4.90-5.70) ^{ab}	5.01 (4.68-5.42) ^b	< 0.001
Magnezyum (mmol/L)	0.93 (0.85-1.05)	0.97 (0.88-1.02)	0.99 (0.89-1.06)	1.00 (0.91-1.10)	0.98 (0.84-1.01)	0.95 (0.84-1.02)	0.295
Alkalen fosfataz (U/L)	178.50 (156.75-229.50)	185.00 (154.00-266.25)	207.00 (170.00-250.25)	212.50 (166.00-310.25)	229.00 (185.00-315.00)	206.00 (178.00-250.00)	0.060
Parathormon (pg/ml)	27.95 (17.92-37.71)	19.25 (13.35-28.17)	28.88 (18.9-37.69)	27.33 (15.18-38.76)	24.36 (18.50-37.30)	28.80 (21.10-38.30)	0.446
25 OH D (ng/ml)	35.40 (29.67-48.97)	34.30 (24.30-48.40)	30.40 (20.10-41.90)	26.20 (16.67-37.67)	33.30 (23.60-47.60)	30.60 (21.15-45.35)	0.067
*a, b: Aynı harflerin yer aldığı gruplarda istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır.							

Plazma 25OH D vitamini düzeyleri değerlendirildiğinde, çalışmaya alınan bebek ve çocukların % 9.8' inde eksiklik, % 9.5' inde yetersizlik, % 78.8' inde yeterlilik, % 0.9' unda fazlalık, % 0.9' unda ise intoksikasyon varlığı tespit edildi (Tablo X).

Sağlıklı grubun % 9.9' unda D vitamini eksikliği, % 7.9' unda D vitamini yetersizliği görülürken, hasta grubun % 9.6' sında D vitamini eksikliği, % 12.3' ünde D vitamini yetersizliği görüldü. Sağlıklı ve hasta grupları D vitamin eksikliği / yetersizliği açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Plazma 25OHD vitamini düzeyleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

D vitaminini düzenli ve düzensiz kullanan gruplar karşılaştırıldığında D vitamin eksikliği / yetersizliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çocukların beslenme durumlarına göre gruplar karşılaştırıldığında D vitamin eksikliği / yetersizliği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo X. Bebek ve çocuklarda plazma 25OHD vitamini durumunun değerlendirilmesi		
D vitamini durumu	Sayı N (316)	Yüzde (%)
Eksiklik (5-15 ng/mL)	31	9.8
Yetersizlik (15-20 ng/mL)	30	9.5
Yeterlilik (20-100 ng/mL)	249	78.8
Fazlalık (100-150 ng/mL)	3	0.9
İntoksikasyon (> 150 ng/mL)	3	0.9

5. TARTIŞMA

D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri, adölesan dönemdeki çocukları etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Ülkeler sağlık politikalarında D vitamini eksikliğini önlemek için çeşitli koruma önlemleri almışlardır.

D vitamini ile ilgili çalışmalar geçmiş yıllarda Ca ve P dengesi, kemik mineralizasyonu üzerindeki etkileri ağırlıklı olmak üzere yapılırken, günümüzde D vitamininin otoimmün hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, iltihabi bağırsak hastalıkları, diyabet gibi hastalıklardaki öneminin anlaşılmasıyla çalışmalar D vitamininin immün düzenleyici etkisinin olduğu düşünölen hastalıklara yönelik artmıştır. D vitamini eksikliği/ yetersizliğinin hastalıkların seyrinde ve oluşmasındaki önemi, D vitamini replasmanın otoimmün hastalıkların üzerindeki olumlu seyri yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (51, 56, 57).

Günümüzde D vitamini desteği uygulamaları coğrafya, iklim ve kültürel nedenlerden dolayı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Kanada Pediatri Akademisi anne sütü alan bütün bebeklere yaz aylarında 400 IU, kış aylarında ise 800 IU D vitamini önermektedir (106). Amerikan Pediatri Akademisi'nin en son tavsiye ettiği yeterli D vitamini dozu 200 IU gündür (1). ESPE term bebeklere 200 - 800 IU D vitamini verilmesini, yetersiz güneş alan ve cilt rengi koyu olanlar gibi risk faktörleri bulunanlara ise 1000 IU' ye kadar çıkılmasını önerilmiştir (107). Ülkemizde 29 Nisan 2005'te T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan "Bebeklerde D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi" çerçevesinde 400 IU D vitaminin doğumdan sonraki 15. günde başlanarak en az bir yıl süreyle kullanılması önerilmiştir (11). Pehlivan ve ark.'nın (108) 204 hekim üzerinde yaptıkları bir çalışmada hekimlerin % 3.9'unun D

vitamini damlası önermedikleri, D vitamini öneren hekimlerin % 58.6' sının D vitamini damlası, geri kalanların ise multivitamin şeklinde D vitamini önerdikleri, 204 hekimin % 78'inin her gün 3 damla, % 8.2'sinin her gün 6 damla önerdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil olan bebek ve çocukların % 3.8'inin D vitamini kullanmadığı; D vitamini kullananların % 75'inin 2.haftadan itibaren D vitamini kullandığı; multivitamin kullanma sıklığının % 2.3 olduğu gözlemlendi. Nutriyonel rikets ve D vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış çalışmalarda D vitamini kullanma ve D vitamini düzenli kullanma oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Göker ve ark. (109) 101 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada bunların % 12.9 'unun düzensiz ve kısa süreli D vitamini kullandığını saptamışlardır. Çalışmamızda ebeveynlerin % 25'lik kısmının 2.haftanın dışında bir zamanda D vitamini profilaksisine başlaması ve D vitamini ampülün profilakside kullanılması hikayesinin varlığı hekim ve hasta bilgilendirilmesi konusunda hala yetersizliğin olduğunu göstermektedir.

D vitamininin hekimler tarafından uygun dozda ve uygun zamanda kullanılması konusunda anneleri yeterince bilgilendirmemesi, anneler tarafından erken diş çıkarma, erken yürümenin sağlanması amacı ile endikasyon dışında ve yanlış dozda verilmesi, annelerin uygun olmayan dozlarda kullanması D vitamini zehirlenmesi vakalarıyla karşılaşmamıza da yol açmaktadır. Literatürde çocuk hastalarla ilgili az sayıda vakayı kapsayan çalışmalar vardır (72, 110). Ortak olan ailelerin endikasyon dışında ve önerilen 200-400 IU'nin üzerinde yüksek dozda D vitamini kullanmalarıdır. Bizim çalışmamızda da D vitamini ampülün kullanılmasına bağlı olarak bir hastada (% 0.9) intoksikasyon düzeyinde D vitamini düzeyi tespit edildi.

D vitamini eksikliği ve nutriyonel riketsin fizik muayene bulguları hastalığın evresine göre değişmektedir. Normal fizik muayene bulgusundan kemik kırıklarına kadar değişen çeşitli bulgular gözlenebilmektedir. Klinik bulgular yaş grubuna göre de değişiklikler gösterir. Erken aylarda gözlenecek hipokalsemik nöbetlerde D vitamini eksikliği unutulmamalıdır. Najada ve ark. (102, 111). yaptıkları çalışmada fizik muayene bulgusu olarak en sık raşitik rozary (% 93), el bileklerinde genişleme (% 55) ve kraniotabes (% 42) varlığını rapor etmişlerdir. Göker ve ark. (109) yaptıkları çalışmada fizik muayene bulgusu olarak en sık raşitik rozary gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Pedesen ve ark. (65, 112) yaptıkları çalışmada en sık görülen fizik muayene bulgusunun el bileklerinde genişleme olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda çocukların 20'sinde (%6.3)

kemik metabolizmasıyla ilişkili patolojik muayene bulguları tespit edildi. En sık gözlenen fizik muayene bulgusu kapanmamış fontanel / fontanel genişliği (% 30), ikinci sırada ise raşitik rozary (% 25) gözlemlendi. Hastalarımızda en sık gözlenen fizik muayene bulguları literatürden farklı olarak fontanel genişliği / kapanmamış fontanel dikkati çekmekte idi. Fontanel genişliği / kapanmamış fontanel tespit edilen hasta sayısının fazla olması muayene eden kişilerin değerlendirmelerine ve fontanel genişliğine neden olabilecek diğer faktörlerin varlığına bağlı olabileceğini düşündürdü.

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda D vitamininin kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu gösterilmiştir. D vitamininin temel sağlığımız için kesin önemi olup aynı zamanda hastalıkların önlenmesinde ve ortaya çıkmalarının engellenmesinde de rolü vardır. Otoimmün hastalıklar, iltihabi bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz ve enfeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (57,58). D vitamini eksikliği veya riketsi olan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu ve ishal sık görülür. İshalin bağırsaktaki D vitamini ve Ca metabolizmasının; alt solunum yolu enfeksiyonlarının ise D vitamini eksikliğinin bir komplikasyonu olduğu düşünülmektedir (66). Lubani ve ark. (113) Kuveyt'te yaptıkları çalışmada rikets olgularının % 43.6'sında solunum yolu enfeksiyonu, % 28'inde ishal tespit etmişlerdir. Gültekin ve ark. (50) yaptıkları çalışmada benzer şekilde riketsli hastalarda % 45 üst solunum yolu enfeksiyonu, % 29.5 pnömoni ve % 14.7 gastroenterit olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak sağlıklı ve hasta grubundaki bebek ve çocuklar karşılaştırıldığında hasta grupta D vitamini eksikliğinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun çoğunluğunu enfeksiyon hastalıkları polikliniğinden giriş yapan hastalar oluşturmaktaydı. Hasta grubunda D vitamini eksikliğinin daha fazla saptanması D vitamininin immun sistem üzerindeki rolü bakımından anlamlı olduğu düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda insan kanındaki D vitamini düzeyleriyle mevsimler arasındaki ilişki araştırılmış ve D vitamini düzeylerinin mevsimlere göre değiştiği bildirilmiştir. Atmosferdeki bulutlanma, güneş ışınlarının mevsimsel olarak farklı açılarda gelmesi, kış mevsimindeki hava kirliliği yeryüzüne ulaşan güneş ışığı oranını değiştirmektedir. Bu nedenlerden dolayı kanda yaz ve sonbahar aylarında yüksek, kış ve ilkbahar aylarında ise düşük D vitamini düzeyleri beklenir (38, 88,114). Bizim çalışmamızda da litera-

türe uygun olarak kış ve ilkbahar aylarında D vitamin düzeyleri düşük yaz mevsiminde ise yüksek düzeylerde idi. Anne sütüyle beslenen çocuklarda Ca ve P düzeylerinin yüksek bulunması, kış mevsiminde Ca ve P düşüklüğü annenin beslenme alışkanlığına ve bebeğin o andaki diyetine bağlı olduğu düşünüldü (114,115)

Anne sütü, bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktar ve kalitede içermesi, ayrıca enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri ile tek fizyolojik besin kaynağıdır. Bebeğin fizyolojik ve psikososyal gereksinimlerini ilk 6 ay tek başına karşılayabilir. Anne sütünün içeriği anneden anneye ve aynı annenin sütünde farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Anne sütündeki D vitamini düzeyiyle anne serumundaki D vitamini düzeyleri ilişkilidir. Annenin D vitamini alımı kısıtlı, güneşten yeterince faydalanamıyor veya Kuzey Ülkeleri'nde yaşıyorsa bebeğinde D vitamini eksikliği ve rikets görülme ihtimali yüksektir. Anne sütündeki D vitamini düzeyi düşüktür. Anne sütünün mineral bileşimi annenin diyetine bağlıdır (115). Yaptığımız çalışmada anne sütüyle beslenen çocukların D vitamini düzeylerinin diğer şekillerde beslenen çocuklara göre literatüre uygun olarak düşük olduğu görüldü. Bu sebeple anne sütüyle beslenen çocukların D vitamini profilaksisine uyumlarının daha iyi olması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

25 OHD vitamini düzeyi D vitamini durumunu gösteren en iyi parametredir. Birçok ülkede D vitamininin durumu çalışılmıştır (32). D vitaminin normal düzeyi ile ilgili farklı görüşler ve düzeyler bildirilmiştir. Maternal D vitamini düzeyi, beslenme şekli, yetersiz güneş ışığına maruziyet, kapalı giyinme şekli ve artmış cilt pigmentasyonu D vitamini düzeyini etkilemektedir. D vitamini eksikliği özellikle gebe kadınları ve onların çocuklarını etkilemektedir. Düşük D vitamini düzeyleri özellikle obez çocuklarda ve adölesanlarda bildirilmiştir (116). D vitamini eksikliği gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir toplum sağlığı sorunu olup sıklığı % 30-80 arasında değişmektedir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada kış mevsiminde D vitamini düzeyleri düşük bulunmuş; 3-14 yaşları arasındaki çocuklarda % 14, 15-18 yaşlarında ise % 47 D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir (117). Finlandiya'da yaptıkları bir çalışmada Ala-Houhala ve ark. 11-17 yaş aralığında % 22.4; Fransa'da yapılan bir çalışmada ise 10-17 yaş aralığında % 24 D vitamini eksikliği görülmüştür (22, 23). Amerika'da 1-5 yaş aralığında yapılan bir çalışmada İspanyol kökenli olanlarda % 18.1, İspanyol kökenli olmayan zencilerde ise % 26.3 oranında D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir (118).

Çinde 1 ay-16 yaş arasında 6008 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada en yüksek D vitamini seviyeleri 0-1 yaş aralığında, en düşük D vitamini seviyeleri ise adölesan döneminde tespit edilmiştir (119). Ankara'da 0-16 yaş arası 440 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin toplam oranı % 40 olarak tespit edilmiştir (120). Yapılan çalışmalarda bölgelere göre oranların değiştiği, adölesan yaş grubunda yüzdenin arttığı görülmektedir (120). Çalışmamızda D vitamini eksikliği % 9.8, D vitamini yetersizliği ise % 9.5 olarak bulundu. D vitamini eksikliği/ yetersizliği oranımız yabancı ülkelerde yapılan çalışmalara göre düşük çıktı. Bunun nedeninin D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerden özellikle beslenme şekli, güneş ışığı ile temasın sağlanması, ailelerin eğitimi, coğrafi konumumuz ve Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılından itibaren yürüttüğü D vitamini profilaksisi kampanyası nedeniyle sağlık personelinin bilinçli davranmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın sonucunda, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin D vitamini kullanımıyla ilgili Sağlık Bakanlığının desteklediği toplumsal bir kampanya olmasına rağmen toplam %19.3 olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmüştür. D vitamininin kemik sağlığı dışındaki rolü göz önüne alınacak olursa D vitamini eksikliğinin önlenmesi erken dönemde öncelikle kemik sağlığını korurken ilerleyen yaşlarda kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki rolüne bakarak D vitamini profilaksisinin uygun zamanda, uygun dozda verilmesinin önemi ortaya çıkmıştır. Gebelerde, doğurganlık çağındaki kadınlarda D vitamini yaygın bir sorun olması nedeniyle gebelere ve süt verme döneminde ücretsiz D vitamini verilmesi programı desteklenmelidir. Bunun neticesinde D vitamini bilinci artacak daha sağlıklı yenidoğanlar doğacaktır. D vitaminiyle mücadele daha erken başlamış olacaktır. Bu halk sağlığı sorunu, sağlık personelinin D vitamininin önemini anlamasıyla çözülebilecek bir sorundur.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya alınan bebek ve çocukların % 96.2' sinin D vitamini kullandığı görüldü.
- 2) D vitamini damlası kullanan bebek ve çocukların % 87.8' inin günde üç damla D vitamini damlası kullandığı görüldü.
- 3) D vitamini kullananların % 75' inin önerilen şekilde 2.haftadan itibaren D vitamini damlası kullanmaya başladığı görüldü.
- 4) D vitamini kullanım hikayesi olanların % 66.1' inin D vitaminini düzenli olarak kullandığı görüldü.
- 5) Çalışmaya alınan bebek ve çocukların fizik muayenesinde D vitamini eksikliği ile alakalı olabilecek bulgulardan en sık fontanel genişliği veya kapanmamış fontanel, ikinci sırada raşitik rozary varlığı tespit edildi.
- 6) Çalışmaya alınan sağlıklı ve hasta bebek ve çocuklar karşılaştırıldığında hasta grubunda sağlıklı gruba göre plazma 25OH D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu tespit edildi.
- 7) Sadece anne sütüyle beslenen bebek ve çocukların plazma 25OHD vitamini düzeyi diğer şekillerde beslenen çocuklara göre daha düşük olarak tespit edildi.
- 8) Çalışmaya alınan bebek ve çocukların % 9.9' unda D vitamini eksikliği, %7.9' unda ise D vitamini yetersizliği olduğu tespit edildi.

9) D vitamini eksikliği ve D vitamini yetersizliği yönünden hasta ve sağlıklı grup arasında, D vitaminini düzenli ve düzensiz kullanan gruplar arasında, beslenme durumlarına göre çocuklar değerlendirildiğinde, kız-erkek cinsiyet arasında fark görülmedi.

10) Plazma 25OH D vitamini düzeyleri kış ve ilkbahar aylarında yaz ve sonbahar aylarına göre daha düşük bulundu.

11) Ülkemizde yapılan bu çalışma 3 ay 36 aylar arası bebek ve çocuklarda D vitamini eksikliği/ yetersizliğinin önceki yıllara göre azalmakla birlikte hala önemini koruduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 2000; 137: 153-157.
2. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H ve ark. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. Çocuk Sağl ve Hast Derg 1999; 42: 389-396.
3. Steven A, Abrams M. Nutritional rickets: An old disease returns. Nutr Rev 2002; 60: 111-5.
4. Hochberg Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Endocr Dev 2003; 6: 259-81.
5. Hochberg Z. Rickets-past and present. Endocr Dev 2003; 6: 1-13.
6. Vurgun N, Dinç H, İşcan A ve ark. Doğu Karadeniz Bölgesinde görülen rikets olgularının özellikleri. Ege Tıp Derg 1996; 35: 119-23.
7. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. Erciyes Tıp Derg 1989; 11: 212-7.
8. Kendirci M, Cevruk I, Keskin M, ve ark. Prevalence of rickets in healthy infants aged 4-12 months. Horm Res 2006; 65 (Suppl 4):135.
9. Frank R, Greer M. Vitamin D deficiency- It's more than rickets. J Pediatr 2003; 143: 422-3.
10. Jean T, Spence M, Janet R. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. Pediatrics 2004; 113: 70-2.
11. http://www.ttb.org.tr/STED/sted0505/saglik_bakanligi.pdf (13 Eylül 2005)
12. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (Eds). Sağlık Y (Çev. edit.). (15. Ed). İstanbul; Nobel Matbaacılık; 2004; pp: 2060-2075.
13. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. Highlights 2004; 12: 19- 23.

14. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
15. Burnand B, Sloutskis D, ve Gionali F. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537-540.
16. Karlson P. Vitamin D. "Biyokimya", 12. Baskı, Kırklareli, 1988; S: 253.
17. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *T Klin J Pediatr* 2002; 11:211-20.
18. Bishop N. Rickets today – children still need milk and sunshine. *N Engl J Med* 1999; 341: 6002- 4.
19. Ranke MB, Albertsson K, Chatelain P, et al. Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. (Huethig & Wepf), Tübingen, 1992; pp: 153-8.
20. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 suppl): S1678- 88.
21. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 485–92.
22. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S ve ark. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11: 345-386.
23. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; 120: 733–9.
24. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39–51.
25. 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: 372–376.

26. Shelley R, Robert P, Henry N et al. Nutritional rickets in African American breastfed infant. *J Pediatr* 2000; 137: 153-7.
27. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, et al. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000; 58: 218-22.
28. Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, Rudolph's Pediatrics, London, Appleton Lange, 1996; pp: 1837-49.
29. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1993; SS: 427-432.
30. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. In: *Clinical Paediatric Endocrinology*, Brook CGD (Ed.), 3th ed, Backwell Science Ltd, Oxford, 1995; pp: 712-743.
31. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 684-700.
32. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
33. Holick MF. Vitamin D. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross CA (Eds.), 9th edition, Baltimore, Williams & Williams, 1999; pp: 329-45.
34. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683-6.
35. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
36. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006; 11: 25-33.
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin D Expert Panel Meeting, Final Report. Atlanta, Georgia; October 11-12, 2001.

38. 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: 398-417.
39. Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002; 3: 73–7.
40. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001; 107: E53.
41. İlicin G, Unal S, Biberoglu K, ve ark. İç Hastalıkları Cilt 2, 2. Baskı, Ankara; Güneş Kitapevi; ISBN 975- 8531- 78- 6, 1996; SS: 2217- 2219.
42. Koo WWK, Tsang RC. Calcium and magnesium homeostasis. In: Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn, MacDonald MH, Seshia MMK, Mullet MD (Editors), 6th edition, Philadelphia, Lippincott W&W, 2005; pp: 847- 875.
43. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant. Remington JS, Klein JO. Wilson CB, Baker C.J. (eds.), 6th edition, Philadelphia, W.B. Saunders, 2006; pp: 297- 316.
44. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Kalsiyotropik Hormonlar Feryal Matbaacılık, Ankara 2005, ss: 1130-1136
45. Cantorna MT, Mahon BD, Bemiss CJ et al. Altered cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 290- 292.
46. Nemere I ve Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: A case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; 248: 442–449.
47. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
48. Dawson-Hughes B, Heaney NP, Holick HP, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteopor Int* 2005; 16: 713-716.

49. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689- 96.
50. Gültekin A, Savaş A, Özalp Ü. 0-3 yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı. *Çocuk Sağl Hast Derg* 1985; 28: 19-25.
51. Chesney R.W. Requirements and upper limits of vitamin D intake in the term neonate, infant, and older child. *J Pediatr* 1990; 116: 159-66.
52. Hoogenboezen T, Dogenhart HJ. Vitamin D metabolism in breast- fed infants and their mother. *Pediatr Res* 1989; 25: 623-628.
53. Hasanoğlu A. Anne ve kordon kanında serum 25(OH)D değerleri. *Çocuk Sağl Hast Derg* 1981; 24: 207-22.
54. Küçüködük S. Yenidoğan ve Hastalıkları, Feryal Matbaası, Ankara, 1994; ss: 497-500.
55. Brunvand L, Haga P, Tangsrud SE. Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency. *Acta Pediatr* 1989; 84: 106-108.
56. Bircan İ, Bircan O, İmren G ve ark. Antalya İl merkezinde 3-24 aylık çocuklarda rasitizm sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi. İzmir, Bildiri Özetleri Kitabı.1988; S: 71.
57. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D deficiency: A preferred method. *J Pediatr* 1994; 125: 487-490.
58. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
59. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449- 52.
60. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
61. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500- 3.

62. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 4.
63. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005; 50: 432- 7.
64. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376- 83.
65. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364- 8.
66. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801- 4.
67. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245– 50.
68. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002; 402: 249- 54.
69. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, et al. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1717- 20.
70. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60- 4.
71. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the Southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 169-73.

72. Morita R, Yamamoto I, Takada M, et al. Hypervitaminosis D. *Nippon Rinsho* 1993; 51: 984-988.
73. Hesse V, Jahreis G. Vitamin D-induced tissue calcinosis and arteriosclerosis changes. II Current knowledge and conclusions for preventive vitamin D administration in infancy and early childhood. *Padiatrie und ihre Grenzgebiete* 1990; 29: 213–219.
74. Çalışkan S, Kırıcı F, Server L. D-hipervitaminozu ve periton diyalizi, İst Çocuk Klin Derg 1994; 29: 186-188.
75. American Academy of Pediatrics: Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics* 2003; 4: 908-910.
76. Canadian Pediatric Society, Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in northern Native communities (position statement). *Pediatr Child Health* 2002; 7: 459-63.
77. Department of Health. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. London, HMSO, Report on Health and Social 1991; Subjects 41.
78. Markstad T, Hesse V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-658.
79. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1016-1021.
80. Garcia-Careaga M, Kerner JA. Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. In: Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed. Saunders; Philadelphia; 2003; pp:1257-1272.
81. Berberoğlu M, Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. *Pediatric Endokrinoloji*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S

- (eds), *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayını*, Kalkan Matbaacılık, Ankara, 2003; ss: 536-49.
82. William CH. Nutritional requirements. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed. Saunders, Philadelphia, 2003; 40: ss:153.
 83. Finberg L. Rickets: another genetic cause. *J Pediatr* 1994; 124: 927-70.
 84. Özsoylu S. D vitamini metabolizması. *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11: 359-366.
 85. Greenbaum LA. Electrolyte and acid-base disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed, Saunders, Philadelphia, 2003; 45:191-242.
 86. Bilginer Y, Beşbaş N. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve böbrek. *Katkı Pediatr Derg* 2007; 1: 110-149.
 87. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. *South Med J* 2000; 93: 1162-1164.
 88. Murat Yurdakök. Rikets. *Katkı Başasistanlık Bülteni*. Cilt: 2 (2) Özel Sayı, Hacettepe Pediatri Bilim Dalı, Şubat 1981.
 89. Bilir Ş. Ana ve Çocuk Sağlığı. 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi, Yayın No: A-14, 1979.
 90. Lapatsanis P, Deliyanni V, Doxiadis S. Vitamin D deficiency rickets in Greece, *J Pediatr* 1968; 73: 195-202. 67
 91. Dunnigan MB, Glekin BM, Henderson JB, et al. Prevention of rickets in Asian children: assessment of the Glasgow campaign. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291(6490): 239-42.
 92. Posen S, Kilhan H, Latham S, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy an insufficiently recognized syndrome. *Clin Chem* 1977; 23: 292-294.
 93. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, et al. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. *Am J Dis Child* 1985; 139: 736-740.

94. Bishop N, Dimitri P. Rickets. *Pediatr Child Health* 2007; 17: 279-287.
95. Yurdakök M. Doğa ve İnsan Tarihinde Vitamin D. *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11: 345-350.
96. Chesney WR. Rickets: An old form for a new century. *Pediatr Int* 2003; 45: 509-511.
97. 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.
98. Cenani A, Onat T, Aydın A. Kemik Hastalıkları ve Ortopedik Sorunlar. Onat T (eds), *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul, Eksen Yayınları, 1996, ss.1000-1.
99. Ozkan B, Karacan M, Vancelik S ve ark. Incidence of vitamin D deficiency rickets in Eastern Part of Turkey. Poster presentation at the 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), September 20-23 2008, Istanbul.
100. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, et al. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989; 114: 213-217.
101. Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11: 369-80.
102. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21: 296-302.
103. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr* 1994; 125: 487-490.
104. Teziç T, Yıldız Ş, Gedik Y ve ark. Malnütrisyonlu çocuklarda nutrisyonel raşitizm tedavisi. *Çocuk Sağl Hast Derg* 1986; 29: 301-306.
105. Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 351-353.

106. Pehlivan İ, Hatun S, Aydoğan M, ve ark. Gebeliğin son üç ayında ve süt çocuğunda D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini desteğinin değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Kayseri, 2001; S: 85.
107. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin D Expert Panel Meeting, Final Report. Atalanta, Georgia, 2001; pp:11-12.
108. Pehlivan İ, Hatun S, Aydoğan M, ve ark. Ülkemizdeki çocuk hekimlerinin D vitamini suplemantasyonu ve rikets tedavisi konusundaki tutumları. 45. Milli Pediatri Kongresi Kitabı, Erzurum 2001
109. Göker ve Ark. Çocuk polikliniğine müracat eden 3-36 ay çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı ve bulguların yorumu. Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
110. Özkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turk J Pediatr 2012; 54: 93-8.
111. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, et al. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. N Z Med J. 2000; 113: 374–376.
112. Pedersen P, Michaelsen KF, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. Acta Pediatr 2003; 92: 87–90.
113. Lubani MM, al-Shab TS, al-Saleh QA, et al. Vitamin D-deficiency Rickets in Kuwait: The prevalence of a preventable Disease. Ann Trop Pediatr 1989; 9: 134–139.
114. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, et al. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. Arch Dis Child 2002; 87: 111–3. 68
115. Turgay Coşkun. Anne sütü ile beslenme. Katkı Pediatr Derg 2003; 25: 163-183.
116. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011; 25: 671-80.

117. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, et al. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 348-55.
118. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010; 125: 633-9.
119. Zhu Z, Zhan J, Shao J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *BMC Public Health* 2012; 14; 12:126.
120. Andıran N, Çelik N, Akça H, ve ark. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 25-9.

E K L E R

Sağlıklı grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerlendirmeleri

Ad/soyad	Adres	Cinsiyet	Yaş	Başlangıç	Kullanım	Doz	AS	Mama	Ekgıda	diğer	Muayene	Ca(mg/dl)	P(mg/dl)	Mg(mmol/L)	ALP(U/L)	PTH(pg/ml)	25OHD vitamin(ng/ml)
Y. A.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	Raşitik rozary	10.4	6.3	1	378	31.74	16
B. Y.	KAYSERİ	E	3	1.Gün	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	11.3	5.6	1.1	181	34.5	13.3
E. O.	KAYSERİ	K	13	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10.5	5	1	106	36.27	23.7
M.S.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	11.2	7.5	1.3	325	15	28.3
I. U.	KAYSERİ	K	10	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10.8	4.6	1.1	197	16.59	26.8
E.A.	KAYSERİ	K	28	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	9.9	5.3	1	253	19.94	32.6
A.O.	KAYSERİ	E	25	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.3	5.4	1.1	284	34.85	24.25
I.Y	KAYSERİ	E	5	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.2	6	1.1	170	17.62	36
K.Ö.	KAYSERİ	K	35	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	Var	.	9.9	5	1	170	20	21.8
Ö.B	KAYSERİ	K	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10.8	6.4	1.1	313	30.32	31
Z.B.	KAYSERİ	K	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.2	5	1	261	37.73	70
I. Y.	KAYSERİ	E	22	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	Var	.	10.1	5.1	1.1	208	31.6	50.5
E. K.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	9.8	5.5	1	160	54.2	43.9
E. K.	KAYSERİ	K	36	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	9.6	5.5	1	178	30.31	63
Z. P.	KAYSERİ	K	20	1.Ay	Düzensiz	1x3	yok	Var	Var	yok	.	11.1	5.5	1	439	8.36	91
M.S.	SIVAS	K	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	9.1	4.2	0.9	143	38.37	39
S. K.	KAYSERİ	K	10	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.3	5.6	1	194	49.16	15
A D.	KAYSERİ	K	11	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.1	6.3	1	294	22.03	23.2
K. D.	KAYSERİ	E	11	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.2	6.2	1	214	20.11	27.2

E. D.	KAYSERİ	K	11	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.8	6.1	1.1	254	15.46	29.6
E. G.	KAYSERİ	E	19	2.Hafta	Düzenli	1x4	yok	Yok	Var	yok	.	10.3	5	1.1	183	41.06	19.6
U. K.	KAYSERİ	E	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	9.8	4.6	1.2	145	16.22	62.4
C. T.	NIGDE	E	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	11	5.2	1.2	216	33	48.5
Z. E.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	şurup	yok	Var	Var	yok	.	10.5	5.1	1	284	43.73	29
E. K.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x4	Var	Yok	yok	yok	.	11.1	5.6	1	150	29.77	44
M.K.	KAYSERİ	E	10	2.Hafta	Düzenli	şurup	Var	Yok	Var	yok	.	10.4	5	1.1	164	19	42.1
E.Y.	KAYSERİ	E	5	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.1	5.5	1.1	198	23.4	24.3
N.K	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.5	6.1	1	167	20.16	13
I. D.	KAYSERİ	E	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.3	5.6	1.1	193	14.21	54.4
E.M.	KAYSERİ	E	10	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10	6.2	1	252	23.47	19.2
I.N.	KAYSERİ	K	15	1.Ay	Düzensiz	1x3	yok	Var	Var	yok	.	11	6	1.1	149	24	83.4
M.I.	KAYSERİ	K	24	1.Ay	Düzensiz	ampül	yok	Yok	Var	yok	.	10	5.2	1	158	26.06	44.7
Ö.Y.	KAYSERİ	E	28	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.6	5.2	1.1	136	33.13	17.7
Z. M.	KAYSERİ	K	24	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10	5	1.2	349	42	36
H. Y.	KAYSERİ	E	18	1.Ay	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.4	5.3	1.1	184	21.2	23.4
K. D.	KAYSERİ	E	14	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10.9	5.1	1.1	252	10.18	45.4
C. O	NIGDE	K	9	2.Hafta	Düzenli	1x4	Var	Yok	Var	yok	.	11.1	6	1	187	41.9	45.7
S. P.	KAYSERİ	K	34	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.4	4.7	1	183	44.23	12.8
N. T.	KAYSERİ	K	36	.	.	.	yok	Yok	Var	Var	.	10.2	5	1	182	23.57	26.7
A. G.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	yok	yok	Fontanel kapalı	10.3	5.6	1.1	270	26.1	29.6

S. Ö	KAYSERİ	K	27	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	yok	Boy kısalığı	10	5.3	1	144	27.89	12.2
Z. Y.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10	5.6	1.1	156	21.65	29
M. Y.	KAYSERİ	E	19	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	Var	.	11.2	4.5	1	165	18	23.6
B. A.	KAYSERİ	K	24	1.Ay	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	Var	.	10.4	5.2	1.1	210	37.27	40.7
Z. A.	KAYSERİ	K	7	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.9	5.7	1.2	195	24.68	36.9
N. Ç.	KAYSERİ	K	8	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.5	4.7	1.1	109	12.92	36.5
F. K.	KAYSERİ	E	21	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	Var	.	10.6	4.8	1.1	226	41.81	23.5
A. A.	SIVAS	E	28	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10	5.5	1	178	38.08	30.3
A. S.	KAYSERİ	K	28	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	11.1	5.6	1	205	40.63	8.7
B. Ö.	KAYSERİ	E	18	2.Hafta	Düzenli	1x6	yok	Var	Var	yok	.	10.6	5.7	1	247	9.14	28.1
R. D.	KAYSERİ	K	15	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	9.1	3.2	0.98	200	14.5	34
Y. O	KAYSERİ	K	24	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.79	5.46	1.02	125	23.43	41
Ö. D	KAYSERİ	E	14	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.2	5.3	0.99	417	16	12
Z. D	KAYSERİ	K	5	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.71	5.61	1.05	315	20.35	38.5
Ü. K.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	yok	.	9.52	5.1	0.85	159	1.9	21.5
N. S.	KAYSERİ	K	7	1.Ay	Düzensiz	1x7	Var	Var	yok	yok	.	10.39	5.94	0.91	136	15.9	29.1
H. D.	KAYSERİ	K	16	2.Hafta	Düzenli	1x5	yok	Yok	Var	yok	.	10.71	5.8	1.02	181	44.4	72
N. K	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	yok	yok	.	10	5.68	0.94	160	34.4	55
M. K.	KAYSERİ	E	34	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.41	5.44	1.04	267	48.7	25.4
S. D.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.97	6.09	1.02	147	10.1	46
U. M.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	11.5	5.94	1.04	3513	6.1	14.7

E. T.	KAYSERİ	K	3	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	11.2	6.1	1.6	205	52.3	19
S. E.	KAYSERİ	K	19	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	11.4	6.2	1.03	157	15.1	13.6
H. Y.	KAYSERİ	K	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.81	5.13	1	244	13	48
Y. E.	KAYSERİ	E	5	2.Hafta	Düzenli	1x4	Var	Yok	Var	yok	.	10.3	5.96	1.1	251	17.5	64
S. S.	KAYSERİ	K	22	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.93	5.95	0.92	212	17.8	20
U. K.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	şurup	Var	Var	Var	Var	.	11.4	4.46	1.07	172	12	97
B. C.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.68	4.57	1	194	16	9.9
C. A.	KAYSERİ	K	8	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.98	5.17	0.91	233	16.7	20.4
Ç. G.	KAYSERİ	K	3	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	10.22	5.54	0.97	428	14	20
H. B.	K.MARAS	K	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	kraniosinositoz	10.7	5	1	197	27.38	15
B. K.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	11.3	5.23	1.03	248	30.4	35
K. S.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	9.79	5.4	0.79	389	25.2	26
M. Ç.	KAYSERİ	E	9	2.Hafta	Düzenli	1x6	Var	Yok	Var	yok	.	10.16	5.35	0.94	214	45.8	53.2
S. M.	KAYSERİ	E	17	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	yok	.	9.38	4.63	0.74	237	82.2	22.3
G. D.	KAYSERİ	K	14	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.34	5.2	0.81	185	31.4	30.6
H. A.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.35	4.62	0.88	297	14.3	27
A. Y.	KAYSERİ	K	15	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.81	5.8	1.2	335	18.9	38.1
M. C.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	9.67	5.15	0.91	147	48.7	24
N. E.	KAYSERİ	K	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.79	6.4	0.84	208	44.9	30
I. A.	KAYSERİ	E	9	2.Hafta	Düzensiz	1x4	Var	Var	Var	yok	.	10.74	5.99	0.85	274	36	39
H. Ö.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	9.5	7.03	0.86	158	34.1	15.5

Ö. K.	KAYSERİ	E	36	1.Ay	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	9.96	4.91	0.61	88	10.5	18.1
H. C.	KAYSERİ	E	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	10.55	6.6	0.95	214	17.8	31.1
A. E.	KAYSERİ	K	36	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	Var	.	10.36	5.45	0.75	245	38.1	28.6
E. E.	NIGDE	K	15	2.Hafta	Düzenli	şurup	Var	Yok	Var	yok	.	10.96	5.28	1.02	233	28	12.8
G. D.	KAYSERİ	K	14	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.04	5.2	0.81	185	31.4	30.6
I. A.	NIGDE	E	5	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	10.51	5.92	1.27	211	13	35
E. B.	KAYSERİ	E	30	2.Hafta	Düzenli	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.4	4.73	0.78	214	58.5	46.5
E. Y.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.11	5.75	1.01	149	3	11.3
H. S.	KAYSERİ	K	11	2.Hafta	Düzensiz	1x3	yok	Var	Var	yok	.	10.23	5.28	0.78	401	17	19.1
I. A.	KAYSERİ	E	8	1.gün	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Var	.	10.5	4.98	1.02	195	23.6	35
Y. C.	KAYSERİ	K	6	2.Hafta	Düzenli	1x5	Var	Var	yok	yok	.	10.7	5.7	0.9	240	43.3	32.6
M. T.	KAYSERİ	E	3	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	9.9	6.04	0.96	126	11.4	23.5
H. A.	KAYSERİ	K	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	yok	yok	.	10.2	5.3	1	160	58.7	22.7
E. A.	NEVSEHIR	K	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10.1	4.2	1	228	16	30
M. I.	YOZGAT	K	24	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	10	5	0.81	167	59.5	23.3
Y. S.	KAYSERİ	K	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	yok	.	16.6	3.95	0.73	117	3.6	17
M. K.	KAYSERİ	E	24	2.Ay	Düzensiz	1x3	yok	Yok	Var	yok	.	10.53	4.23	0.93	188	19.8	16.4
B. S.	KAYSERİ	E	34	2.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	yok	.	10.2	5.35	0.91	187	19.6	30.9
E. E.	KAYSERİ	K	14	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.4	4.51	1.05	229	36.8	19.1
K. B.	NIGDE	K	24	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.34	5.84	0.99	260	47.4	40.1
G. B.	KAYSERİ	K	31	1.Ay	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.77	4.61	0.85	158	13.6	35.3

Z. Y.	KAYSERİ	K	14	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.76	5.21	0.99	242	24	38
M. E.	KAYSERİ	E	13	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.24	4.91	1	254	21	58
A. I.	YOZGAT	K	8	3.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.13	5.25	0.81	178	39.2	31.1
F. A.	KAYSERİ	K	34	2.Hafta	Düzensiz	1x2	Yok	Yok	Var	Yok	.	8.32	4.41	0.82	267	23.4	52.6
E. A.	KAYSERİ	E	18	.	.	.	Var	Yok	Var	Yok	.	9.83	4.91	0.8	204	52	36
Ç. G.	KAYSERİ	K	12	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	11.2	5.4	1.05	193	15.5	110
A. S.	KAYSERİ	K	4	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	10.8	5.46	0.86	176	5.3	129.4
M. S.	KAYSERİ	E	24	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	8.68	4.91	0.8	170	23.5	50.4
Y. D.	KAYSERİ	E	9	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.9	5.53	1.12	210	34.8	60
A. P.	KAYSERİ	E	30	1.Gün	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.7	4.63	0.85	185	28.5	54.9
H. B.	KAYSERİ	K	31	2.Hafta	Düzenli	1x6	Var	Var	Yok	Yok	.	8.93	4.45	0.87	104	58.7	46.2
B. K.	KAYSERİ	K	7	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.85	5.17	0.97	176	28.8	30.8
Ö. E.	KAYSERİ	E	30	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	9.02	4.78	1.03	254	36.2	19.4
Y. A.	KAYSERİ	E	18	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.47	5.32	0.75	199	30.2	46.5
M.Y.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10	5.1	1.11	174	101	54.4
H.N.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.97	5.08	0.89	153	26.2	37.1
I.Y.	KAYSERİ	E	15	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.31	5.53	0.76	164	49.2	42.6
N. K.	KAYSERİ	K	34	1.Gün	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	10.01	5.21	0.88	205	48.5	42.5
N. D.	NEVSEHIR	K	23	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.37	4.74	0.84	180	27.6	35.6
B. K.	KAYSERİ	E	19	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.35	4.33	0.76	242	33.7	33.9
C. B.	KAYSERİ	E	24	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.33	5.09	0.83	264	27.4	64.8

Ö. G.	KAYSERİ	E	14	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.23	4.66	0.86	147	15.4	16.2
I. D.	KAYSERİ	K	36	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	raşitıkrozary	9.82	4.67	1.06	187	243	43.7
O. K.	KAYSERİ	E	24	1.Ay	Düzensiz	2x3	Yok	Yok	Var	Var	.	9.68	4.79	0.79	167	33.5	35
G. S.	KAYSERİ	E	22	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	göğüsdeformitesi	9.88	4.95	0.9	203	39.1	13.3
B. T.	KAYSERİ	K	18	1.Gün	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.75	4.21	0.81	208	22.4	9.3
S. O.	KAYSERİ	K	14	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.24	4.78	0.89	155	11.7	14.5
M. A.	KAYSERİ	E	8	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.15	5.81	0.87	342	23.1	89
R. C.	AKSARAY	K	16	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10	4.7	0.93	352	42.4	49.1
F.G.	KAYSERİ	K	18	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.03	5.35	0.89	722	43.7	45.5
F.T.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.97	5.23	0.85	227	30.2	41.3
U. K.	KAYSERİ	E	21	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	9.2	3.9	0.85	129	21	46
C. Y.	KAYSERİ	E	10	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9	3.9	1.03	128	24.3	24
E.K.	KAYSERİ	E	19	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	O bine deformit.	10.1	5.1	0.85	204	23.5	28.2
A. A.	KAYSERİ	E	9	3.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9	3.8	0.74	124	53.9	40.7
B. A.	KAYSERİ	E	8	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.3	4.7	0.94	209	10	49.7
M. A.	SIVAS	E	34	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	9.21	4.55	1.08	298	23.5	170.3
F. A.	KAYSERİ	K	14	.	.	.	Var	Yok	Var	Yok	kraniosinositoz	8.85	4.6	0.96	204	33.4	20.5
H. T.	KAYSERİ	E	36	2.Hafta	Düzenli	1x6	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.1	4.2	0.84	150	53.9	40.7
B. K.	KAYSERİ	E	12	1.Ay	Düzensiz	1x9	Yok	Var	Var	Yok	.	9.46	5.21	0.83	196	56.3	33
E. T.	KAYSERİ	K	14	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.15	4.45	1.14	201	31.3	51.7
D. Y.	KAYSERİ	K	10	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.86	6.13	0.89	190	38.1	64.4

Y. G.	KAYSERİ	E	10	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.5	4.17	0.97	155	41.3	33.1
M. Ö.	KAYSERİ	E	18	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.65	4.9	1.12	166	12	40
E.K.	KAYSERİ	K	24	1.Gün	Düzensiz	2x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.62	3.63	0.78	197	8.7	31
F. K.	KAYSERİ	K	7	2.Hafta	Düzenli	şurup	Var	Var	Var	Yok	.	9.18	5.12	1.08	129	16.4	35.3
N. S	KAYSERİ	K	10	3.Ay	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.36	4.85	0.88	269	18.9	40.3
I. B.	KAYSERİ	K	4	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.44	6.51	0.91	182	15.9	83
E. S.	KAYSERİ	K	30	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10	5.59	1	400	22	33
E. M.	KAYSERİ	E	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10	5.81	1.36	224	32.1	45
Ç. T.	KAYSERİ	E	18	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.9	7.14	0.79	156	57	70
H. K.	KAYSERİ	K	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	10.11	6.22	0.89	121	25	41
H. S.	KAYSERİ	E	15	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.8	7.3	0.93	176	37.5	36.9
T. D.	KAYSERİ	E	24	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Yok	Yok	.	9.67	5.6	1.33	254	29.2	81
G. K.	KAYSERİ	K	4	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	9.32	6.23	0.93	164	19.3	24
H. A.	KAYSERİ	K	11	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.66	5.79	0.84	181	21	70
M. B.	KAYSERİ	E	13	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	8	5.26	0.74	125	47.6	40
M. G.	KAYSERİ	E	5	.	.	.	Yok	Var	Yok	Yok	.	9.78	6.1	0.8	234	17.6	51
B. G.	KAYSERİ	K	7	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.68	6.1	0.9	223	32.3	44
B. A.	KAYSERİ	E	12	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	Fontanel genişli.	10	5	1.04	252	101.5	37.3
E. D.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Yok	Yok	.	10.49	6.1	0.96	241	43.2	55.3
M. G.	KAYSERİ	K	16	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.69	6.33	0.81	322	27.7	17.9
N. U.	KAYSERİ	E	6	2.Hafta	Düzenli	1x4	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.79	5.59	0.92	166	20.1	40.5

M. S.	KAYSERİ	E	5	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.87	5.67	0.99	266	27	11.1
E. A.	KAYSERİ	K	21	1.Ay	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.98	4.97	0.98	194	16.4	34
M. Y.	KAYSERİ	E	13	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.3	5.25	1.1	207	62.6	47
E. A.	KAYSERİ	E	10	.	.	.	Var	Var	Var	Yok	.	10.91	5.12	0.94	177	27.6	66
P. S.	KAYSERİ	K	17	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.69	5.73	0.9	232	24.4	37
M. K.	TOKAT	E	27	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.65	4.66	0.84	12.5	20.3	24
M.Y.	KAYSERİ	K	30	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.87	5.32	0.95	230	34.9	38
I. T.	KAYSERİ	E	11	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.25	5.73	1	1236	22.1	52
E. M.	KAYSERİ	E	9	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.56	5.45	1.01	280	36.4	36
F. Ö.	KAYSERİ	E	36	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.75	5.33	0.85	192	36.2	30
F.S.	KAYSERİ	K	7	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.3	4.76	0.93	210	11	46
A. A.	KAYSERİ	K	23	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	10.23	4.9	0.83	151	28.8	46
E. C.	KAYSERİ	K	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.93	5.13	0.98	150	34.6	33
F. K.	KAYSERİ	K	8	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.1	5.19	0.89	260	24.7	100
E. K.	NIGDE	K	12	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.62	5.69	0.84	148	36.2	15
H. K.	KAYSERİ	K	30	1.Gün	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.94	5.5	0.85	2187	38.5	46
A. A	KAYSERİ	E	13	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.88	5.32	0.97	179	46.2	19.9

Hasta grubunun demografik özellikleri ve laboratuvar değerlendirmeleri

Ad/soyad	Adres	Cinsiyet	Yaş	Hastalık	Başlangıç	Kullanım	Doz	AS	Mama	Ekgıda	diğer	Muayene	Ca	P	Mg	ALP	PTH	25OHD vitamin
A.A.	NEVSEHIR	E	3	hiperbilirubinemi	1.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10	4	1	709	114.3	15.9
E. O.	KAYSERI	E	5	boğmaca like	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	11.5	5	1	160	13.77	40
A. A.	KAYSERI	K	14	buyume geriligi	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Var	.	10	5.4	1	446	39.54	15.7
N. E.	KAYSERI	K	26	boy kisaligi	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.4	5.5	1	279	30.14	21.3
Y. N.	KAYSERI	K	8	ufurum	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.4	6	0.9	209	28.35	30.3
B. K.	KAYSERI	E	30	iyot eksikligi	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.8	5.8	1	216	43.6	16.8
M.B.	KAYSERI	E	27	inmemis testis	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Yok	Yok	.	10.4	5.4	1	141	29.5	12.3
I. M.	KAYSERI	E	31	astım	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.8	5.2	0.9	1733	25.87	19.3
Y.D.	KAYSERI	E	3	pnömoni	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	9.9	6	0.9	228	27.28	20.9
Z. P.	KAYSERI	K	15	brösiolit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.3	3.6	0.9	185	24.36	20.9
A. B.	K.MARAS	E	11	pnömöni	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.raşitik rozary	9.3	3.8	1	121	37.36	16.4
B. B.	KAYSERI	E	3	konvulsiyon	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	11.6	8	1.1	412	36.26	170.9
R. K.	KAYSERI	K	11	buyume geriligi	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.8	5.1	1.3	115	33.27	21.5
M.M.	K.MARAS	E	10	dehidratasyon	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.6	4.6	1.1	175	17	29.9
Y.K.	KAYSERI	E	30	brösiolit	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Yok	Yok	.	9.9	5.2	0.9	257	18.98	67
Z. Ö.	KAYSERI	K	12	brösiolit	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.4	5.8	1.1	233	22.01	29.8
K. S.	YOZGAT	E	7	down/asd(kucuk)	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.8	4.8	1.3	171	10.98	47.6
H. K.	KAYSERI	E	6	ishal	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	7.7	3.3	1	103	15.75	37

K.Y.	KAYSERİ	E	24	konstipasyon	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.7	5.3	1.1	228	18.9	94
I. E.	KAYSERİ	K	35	tekralayan ac enf.	1.Ay	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10	5.7	0.9	174	12.68	18.4
K.E.	KAYSERİ	E	6	gastroözefagele reflü	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	10.3	4.9	1.1	194	22.76	55
M.K.	KAYSERİ	E	32	yürüyememe	1.Ay	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.8	4.2	1	226	25.67	20.3
F.Y.	KAYSERİ	K	24	üfürüm	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.1	4.4	1	186	27.77	31.5
F.A.	K.MARAS	K	15	lenfadenopati	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.3	5.7	1.2	181	27.72	31.8
B.Z.	KAYSERİ	E	5	ıye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.raşitik rozary	11.4	6	1.1	186	29.82	7.6
Y.D.	KAYSERİ	E	5	konvulsiyon	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.8	4.9	1.1	360	31.72	24.3
B.U.	KAYSERİ	E	14	riye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Yok	Yok	.	10.4	5.4	1.1	329	29.62	30
E.Y.	KAYSERİ	K	15	bacak egriligi	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	Obine deformitesi	10.2	6.1	1	263	30.74	5.1
K.Y.	KAYSERİ	E	5	ıye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.2	5.4	1.1	233	28.97	32.3
N.Y.	KAYSERİ	K	9	üfürüm	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.1	5.2	1.1	150	36.1	62.3
M.O	KAYSERİ	E	14	bacak agrisi	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.4	5.5	1.2	112	50.1	22.2
H. B.	KAYSERİ	K	7	bingildak kapanması	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	Fontanel kapalı	10.7	5	1	197	27.38	15
A. K.	KAYSERİ	K	5	üfürüm	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.4	5.7	1.2	335	12.5	8.9
E. A.	SIVAS	E	12	kardiomegali	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.2	5.4	1.1	195	38.35	50.8
H.K.	KAYSERİ	K	36	konstipasyon	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	Erken diş çürüğü	10.6	5.5	1	163	22.55	30.7
T. A.	KAYSERİ	E	11	senkop	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.7	5.3	1.1	172	32.77	22
Z. C.	KAYSERİ	K	24	konvulsiyon	1.Ay	Düzenli	1x5	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.6	4.4	1	153	58.42	17.3
F. A.	KAYSERİ	K	32	bronsiolit	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.9	5.4	1.2	250	22.68	15.2

M.Y.	KAYSERİ	E	36	kusma	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.9	4.9	1.1	342	35.38	15.8
E. I.	KAYSERİ	K	5	şıçrama	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	9.6	4.3	1	200	13.61	28.1
A. D.	KAYSERİ	E	28	üfürüm	1.Ay	Düzenli	şuru p	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.7	4.9	1	227	44.31	21
Ö. K.	KAYSERİ	K	29	tonsillit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.6	5.1	1.1	210	27.77	21.5
N. Y.	K.MARAS	K	10	gis kanama	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	Fontanel kapalı	9.52	5.1	0.85	159	4.9	21.5
C. T.	KAYSERİ	E	12	anemi	2.Hafta	Düzenli	1x5	Var	Var	Var	Yok	.	10.87	6.2	0.92	174	28.3	42.8
A. A.	KAYSERİ	E	10	nefrolithiazis	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	11.4	5.65	0.82	277	12.4	41
F. C.	KAYSERİ	K	15	nefrolithiazis	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.44	4.64	0.85	229	12.2	20
E. T.	KAYSERİ	E	12	pke	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.4	5.46	0.99	424	17.4	24.7
B. K.	KAYSERİ	E	15	ast yüksekligi	2.Hafta	Düzensiz	1x5	Yok	Var	Var	Yok	.	10	5.03	0.78	230	56.3	28.8
B. T.	KAYSERİ	E	15	viral üsye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.9	4.25	0.78	260	11.8	12.1
Z. I.	KAYSERİ	K	24	astim atak	.	.	.	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.06	3.09	0.84	206	15	26
M.S.	KAYSERİ	K	20	pnöoni	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.76	4.83	0.91	184	22.4	46.2
G.Y.	KAYSERİ	K	18	pnömoni	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.62	5.12	0.94	124	39.9	18.1
E. K.	NEVSEHIR	K	7	konstipasyon	1.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	Fontanel kapalı	10.94	5.33	0.91	205	35	29.9
T. D.	KAYSERİ	E	9	konstipasyon	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.7	5.3	0.89	321	36.8	22.8
A.K.	KAYSERİ	K	7	abse	2.Hafta	Düzenli	1x5	Var	Var	Yok	Yok	.	10.62	5.8	1.03	265	8.6	16
E. K.	KAYSERİ	K	6	riye	2.Hafta	Düzensiz	1x4	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.55	5.6	0.96	189	24	37.9
A.U.	KAYSERİ	E	34	enfeksiyoz mononukleoz	1.Gün	Düzensiz	1x2	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.66	4.53	0.86	324	49	34.1
K. A.	YOZGAT	K	8	riye	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.32	5.46	0.9	170	14.6	18.4

B. A.	KAYSERİ	K	24	konvulsiyon	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.49	5.17	0.87	243	21.7	24.4
B. K.	KAYSERİ	K	14	riye	.	.	.	Var	Var	Var	Yok	.	11	4.5	0.82	300	24	35.5
H.Y.	KAYSERİ	K	7	bingildagin kapanması	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	Fontanel kapalı	11.13	5.08	1.17	225	21.8	44.5
N.Ö.	KAYSERİ	K	4	ıye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.77	5.21	0.91	166	7.4	29.6
R.Ö.	KAYSERİ	E	17	eklem sisliği	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.24	4.9	0.94	240	33.6	33.1
S.B.	KAYSERİ	K	30	krup	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.28	5.6	1.01	162	37.3	49.6
A.K.	NEVSEHIR	K	12	krup	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.26	5.45	0.98	254	58.3	27.3
M.S.	NEVSEHIR	E	4	lap	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	9.82	6.33	1.01	219	97.9	24.4
R.B.	KAYSERİ	K	12	riye	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.46	5.54	0.96	425	20.5	40.7
I.B.	KAYSERİ	K	6	riye	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.13	5.25	0.89	231	65.4	31.2
S.C.	KAYSERİ	E	4	konstipasyon	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	10.3	6.13	1.02	232	12.1	39
Z.G.	K.MARAS	K	12	konstipasyon	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.49	5.09	1.05	166	50.7	34.8
Z.K.	KAYSERİ	K	24	üşye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.36	4.55	0.85	163	29.3	47.3
M. I.	KAYSERİ	E	18	febril konvulsiyon	.	.	.	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.95	5.5	0.81	145	27.9	70.7
S.Y.	KAYSERİ	K	24	yarık damak	1.Gün	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	9.73	5.24	0.98	190	36.2	33
F.D.	K.MARAS	E	10	nefrolithiazis	1.Gün	Düzenli	1x6	Var	Yok	Var	Yok	.	9.45	5.22	0.95	206	16.5	14.7
H.K.	KAYSERİ	E	36	ıye	1.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	8.7	5.34	0.79	150	31.4	32.4
A.N.	KAYSERİ	E	30	üfürüm	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	10.45	5.57	1.06	290	17.2	189
H.S.	KAYSERİ	K	19	astim atak	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Yok	Yok	.	10.21	4.47	1.33	183	38.7	30
E.M.	KAYSERİ	K	18	gastroenterit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	11.2	4.86	0.92	184	29.5	28.4

H.M.	KAYSERİ	K	36	pnömoni	2.Hafta	Düzenli	1x4	Var	Yok	Var	Yok	.	10.99	5.13	1.01	156	41	21.4
E.D.	NEVSEHIR	E	14	tekrarlayan ac enf.	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.3	5.57	0.9	206	32.3	32.3
G.G.	KAYSERİ	K	11	breath holding	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	11.5	5.7	0.92	297	61.2	30.8
S.B.	KAYSERİ	E	18	viral üsye	1.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.99	4.73	0.89	200	19.2	27.8
A.U.	KAYSERİ	K	8	üfürüm	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.5	5.26	1.1	269	44.5	7.4
O.U.	K.MARAS	E	14	ensefalit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Yok	Var	.	10.1	4.9	0.81	224	35	46.4
F.K.	KAYSERİ	E	12	fe eksikligi anemi	1.Gün	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9	4.64	1.07	101	29	29.9
B.B.	KAYSERİ	K	16	fe eksikligi anemi	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.8	4.9	0.76	217	34	10
U.A.	KAYSERİ	K	36	riye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.4	4.53	0.78	167	33.6	23
Y.S.	KAYSERİ	K	6	urolithiazis	1.Ay	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.88	5.85	0.84	247	19.4	98.3
B.B.	KAYSERİ	E	11	spontan kırık	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	kırık	10.4	4.9	0.76	452	3.8	59.4
D.D.	KAYSERİ	K	8	hemanjiom	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.5	6.2	1.04	150	22.4	55.3
Y.E.	KAYSERİ	E	4	pke	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Yok	Yok	.	10.25	5.39	1	302	15.8	16
M.S.	KAYSERİ	E	24	ishal	1.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.31	5.39	0.95	491	37.6	28.6
A.G.	KAYSERİ	E	24	bronsiolit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.48	4.76	0.74	217	13	51.3
F.A.	KAYSERİ	K	36	splenomegali	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Var	.	8.87	4.88	1.32	208	19.1	25
E.B.	KAYSERİ	E	24	ishal	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.9	4.7	0.95	202	24	37
Z.B.	KAYSERİ	K	36	iye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.46	4.4	0.85	200	20.5	21
M.S.	KAYSERİ	E	6	dkmp	1.Ay	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.22	5.36	0.73	98	18.2	30
Z.C.	KAYSERİ	K	24	pnömoni	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.raşitik rozary	7.64	4.42	1.16	85	46.5	12.4
A.B.	KAYSERİ	K	9	bronsiolit	.	.	.	Var	Var	Var	Yok	.	9.92	4.72	0.99	171	34.1	18.7

A.S.	KAYSERİ	K	30	bronşiolit	.	.	.	Yok	Yok	Var	Yok	.	10.15	4.99	1.01	140	37.8	22
M.T.	KAYSERİ	E	15	bronşiolit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	10.45	6.04	0.95	235	59.5	20
Z.G.	K.MARAS	K	26	vsd	3.Ay	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.5	5.14	0.94	297	43.7	38.3
F.K.	KAYSERİ	E	7	ürtiker	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.87	5.96	0.98	217	28.8	89
F.E.	KAYSERİ	E	6	kraniosinostozis	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	11.1	6.24	0.81	175	10.9	54
S.C.	KAYSERİ	K	34	senkop	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Yok	Var	Yok	.	9.93	4.56	0.98	170	25.8	32
K.K.	KAYSERİ	K	27	bronşiolit	2.Hafta	Düzenli	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	10.79	4.31	1	229	18.1	43
F.Y.	KAYSERİ	K	18	bronşiolit	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Var	Var	Yok	.	9.94	5.55	0.9	197	40.1	63
S.C.	KAYSERİ	K	14	yarık damak	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.6	5.16	0.99	250	51.7	14
B.E.	KAYSERİ	E	15	üfürüm	2.Ay	Düzenli	1x3	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.63	5.21	0.72	230	12.1	30
I.Ö.	KAYSERİ	E	18	IgA eks	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.2	4.8	1	150	29.41	51
S.T.	KAYSERİ	E	4	r iye	2.Hafta	Düzenli	1x3	Yok	Var	Var	Yok	.	10.81	5.9	0.86	343	27.5	20
B.N.	KAYSERİ	K	36	konvulsiyon	.	.	.	Yok	Var	Var	Yok	.	9.45	4.48	0.81	194	26.7	33.3
N.Z.	KAYSERİ	K	24	dakriostenoz	2.Hafta	Düzenli	1x4	Yok	Yok	Var	Yok	.	9.75	5.78	0.89	250	49.7	39.5
Y.G.	KAYSERİ	E	8	PSMG	2.Hafta	Düzensiz	1x3	Var	Yok	Yok	Yok	.	10.76	6.44	0.87	222	39.6	66


T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Alper ÖZCAN'a ait "3 – 36 AY ARASI ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ PROFİLAKSİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 09/09/2017

 İmza

Başkan: 

Üye: 
Prof. Dr. Selim KURTOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Endokrinoloji ve
Metabolizma Hast. Üzm. ve Neonatoloji (Yenidoğan) Üzm.
Dip. No: 4069
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

Üye: 