



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

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ VE FETUİN-A'NIN BÜYÜME GERİLİĞİ VE BOY KISALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA DOMUR

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Ü. Filiz TUBAŞ

YOZGAT-2018

T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ VE FETUİN-A'NIN BÜYÜME GERİLİĞİ VE BOY KISALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ESRA DOMUR

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Ü. Filiz TUBAŞ

YOZGAT-2018

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6602b-TF/17-106 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, emeğini ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Dr. Öğr. Ü. Filiz TUBAŞ'a, Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr. Fatma İnci ARIKAN'a uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı hocalarım Doç. Dr. Esra AKYÜZ ÖZKAN'a, Dr. Öğr. Ü. Osman ÖZTÜRK'e, bir süre beraber çalıştığımız Prof. Dr. Haşim HÜSREVŞAHİ'ye, Doç. Dr. Ghaniya EDE'ye ve Dr. Öğr. Ü. Adem YAŞAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personelimize anlayış ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez sürecinde de anlayış ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLOLAR DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
EKLER DİZİNİ	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Büyüme Geriliği	3
Fetuin-A	6
D Vitamini	10
GEREÇ VE YÖNTEM	16
Çalışma Düzeni	16
Çalışma Grubu Kabul Kriterleri	16
Çalışma Grubu Dışlama Kriterleri	17
Kontrol Grubu Kabul Kriterleri	17
Kontrol Grubu Dışlama Kriterleri	17
Antropometrik Ölçümlerin ve Fizik Muayenenin Yapılması	18
Kan Numunelerinin Alınması ve Örneklerin Çalışılması	18
D Vitamini Çalışılması	18
Fetuin-A Çalışılması	19
İstatistiksel Yöntem	21
BULGULAR	22
TARTIŞMA	30
SONUÇ VE ÖNERİLER	40
ÖZET	42
İNGİLİZCE ÖZET	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	56

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 2: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3: Kilo persantili dağılımı

Tablo 4: Boy persantili dağılımı

Tablo 5: Çalışma grubundaki çocukların antropometrik ölçümlerine ve yaş gruplarına göre gruplandırılması

Tablo 6: Cinsiyete göre D vitamini ve fetuin-A değerleri

Tablo 7: D vitamini eksikliğine göre fetuin-A değerleri

Tablo 8: Gruplara göre D vitamini fetuin-A ilişkisi

Tablo 9: İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Hasta grubu: Çalışma grubu)

Tablo 10: Gruplara göre D vitamini ve fetuin-A seviyeleri

Tablo 11: Zayıflık-kısalık durumuna göre D vitamini ve fetuin-A seviyeleri

Tablo 12: Yaş grubu ve zayıflığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

Tablo 13: Yaş grubu ve kısalığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

Tablo 14: Yaş grubu ve zayıflık+kısalığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1: D vitamini kalibrasyon eğrisi

Œekil 2: Fetuin-A kalibrasyon eğrisi

Œekil 3: Kısa ve kontrol grubunda D vitamini dağılımı

Œekil 4: Kısa ve kontrol grubunda fetuin-A dağılımı



KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

BMI : Beden kitle indeksi

DBP : Vitamin D bağlayıcı protein

FGF-23 : Fibroblast growth faktör-23

GH : Büyüme hormonu

FMC : Fetuin mineral kompleks

HGF : Hepatosit growth factor

hs-CRP : Yüksek hassasiyetli C reaktif protein

IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IUGR : İntrauterin büyüme kısıtlılığı

KMD : Kemik mineral dansitesi

mRNA : Mesajcı ribonükleik asit

PTH : Parathormon

SD : Standart deviasyon

TGF- β : Transforming growth faktör- β

TNF α : Tümör nekroz edici faktör alfa

TNSA : Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

TOÇBİ : Türkiye'de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi projesi

VDR : Vitamin D reseptörleri

EKLER DİZİNİ

Ek 1: 2-18 yaş Erkek Büyüme Eğrileri ve 0-3 yaş Erkek Büyüme Eğrileri

Ek 2: 2-18 yaş Kız Büyüme Eğrileri ve 0-3 yaş Kız Büyüme Eğrileri



GİRİŞ VE AMAÇ

Büyümesini tamamlamamış çocuğun yaşlıları ile karşılaştırıldığında boy ve/veya kilo ölçümlerinin geri kalması durumu büyüme geriliği olarak tanımlanır (1). Büyüme geriliğini erken fark edebilmek ve tanısını koyabilmek için çocuğun düzenli aralıklarla izlenmesi şarttır. Malnütrisyon, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık gibi kronik hastalıkları olan çocuklarda daha belirgindir (2). Bu durumu açıklamaya çalışan çalışmalar olsa da kesinlik kazanmış bir mekanizma yoktur. Büyüme geriliğinin birçok farklı nedeni olabilir fakat nedenden bağımsız olarak büyüme geriliği olan çocuğun ileri dönemde zihinsel, fiziksel, psikolojik birçok sorunu olabileceği bilinmektedir (3-6). Yıllar içinde Dünya ve Türkiye’de büyüme geriliği azalmış olsa da ileri dönem etkileri nedeniyle önemini korumaktadır (1, 7). Büyüme geriliği olan çocukta beslenme bozuklukları, kötü bakım ve bu nedenlere bağlı olarak vitamin ve mineral eksiklikleri sık görülmektedir (1, 6, 8). Büyüme geriliği olan çocuğa yaklaşımda tedavi ve takip önemli olmakla birlikte maliyeti ve komorbiditeyi azaltabilmek için erken tanı ve önleme çabaları daha etkilidir.

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olarak tanımlandıktan sonra işlevleri ve yapısı daha iyi anlaşıldıkça hormon gibi kabul gören bir moleküldür (9). Diyet ile alınabildiği gibi güneş ışınlarının etkisi ile vücutta da sentezlenmektedir (10). Ana işlevi kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinedir (10). Çocuklarda yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alınması yeterli kemik gelişimi ve kemik kütlelerinin artışı ile ilişkilidir ve ileride oluşabilecek osteoporoz riskini azaltır (11, 12). Eksikliğinde, osteomalazi veya büyümesini tamamlamamış kemikte raşitizm görülür ve kemiğin büyümesi bozulur (10). Fakat daha detaylı olarak incelendiğinde, anlaşılan işlevleri sayesinde klinik olarak raşitizm görülmeden de D vitamini eksikliğinin sorunlara neden olduğu anlaşılmıştır. D vitamininin kanser, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet gibi otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu görülmüştür (13-22). Değişen yaşam tarzı, evde çok zaman geçirme, güneş kremi kullanımı gibi birçok faktör nedeniyle D vitamini eksikliği sıklığının arttığı görülmüş ve yeniden önem kazanmıştır (23, 24).

Fetuin-A esas olarak karaciğerde üretilen bir glikoproteindir. Embriyogenez sırasında birden fazla dokuda bol miktarda üretilir doğumdan sonra ise miktarı azalır (25-27). Bu durum fetuin-A’nın organ gelişimi ve büyüme ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir. Negatif akut faz reaktanı olarak da hareket eder (28). Kalsiyum ve fosfat dengesine etki eder

(29). Ektopik kalsifikasyon inhibitörü olmasının yanı sıra birçok farklı görevi olduğu gösterilmiştir (28). Transforming growth faktör- β (TGF- β), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin inhibitörüdür (30). İnsülin reseptör kinazı inaktive etme, lipoprotein lipaz enzimini aktive etme, makrofajların fagositoz yeteneğini artırma gibi görevleri de vardır (31-35). Metabolik sendrom, diyabet ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (36-39). Eksikliğinde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı saptanmıştır (28). Fetuin-A eksik farelerde kilo alımına direnç görülmüştür (40). Hücre proliferasyonunu sağlama, kemikte matriks mineralizasyonunu artırma, proliferasyonu ve remodellingi düzenleme görevler vardır (41-43). Fakat tüm görevleri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Fetuin-A'nın kemik metabolizması üzerindeki etkileri ve metabolik sendrom, diyabet, obezite ile olan ilişkisi benzer etkileri olan D vitamini akla getirmektedir (13-22, 36-39). Hücre proliferasyonu, kilo alımına etkisi ve büyüme faktörleri ile olan ilişkisi ise büyüme geriliği ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız literatür araştırması sonucunda büyüme geriliği olan çocuklar ile fetuin-A ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı, büyüme geriliği nedeniyle başvuran hastalarda fetuin-A seviyesinin ve kilo veya boy ile ilişkisinin belirlenmesi, varsa D vitamini ile bağlantısının değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

Büyüme Geriliği

Büyüme, hücrelerin sayısal ve kütsel olarak artmasının sonucunda vücut kütle ve hacminin artmasıdır (44). Çocuklarda büyümei belirlemek için kullanılan temel değerlendirmeler boy, kilo ve baş çevresi ölçümlerini içerir (45-47). Standartlaştırılmış tekniklerle boy ve kılunun doğru ölçümü yapılır ve standart büyüme grafikleri kullanılarak büyümenin zaman içindeki seyri izlenir (2, 48). Genetik potansiyel ve çevresel etmenler de büyüme sürecini etkiler (44). Bu süreçte lineer boy uzaması sürekli değildir. Periyodik sıçrama ve duraksamalarla seyreder (5). Büyüme hayatın ilk 2 yılında daha hızlıdır ancak orta çocukluk döneminde yavaşlama izlenir ve puberte döneminde tekrar hızlanır (5). Uzama mevsimsel değişkenlik de gösterebilmektedir (5).

Kilo ve boy ilerlemesi benzer yaşlarına göre daha düşük olan çocuklarda büyüme geriliğinden bahsedilir (1). Büyüme geriliği yerine kilo alamama, büyüme duraksaması veya büyüme yetersizliği terimleri de kullanılabilir (5). Yaşa göre boyu kısa olanlarda ise kısa boylu veya bodur terimleri kullanılır.

Büyüme geriliğini ifade etmekte kullanılan persantil eğrisinin çeşidine göre farklı parametreler mevcuttur. Bunlar:

1. Vücut kitle indeksinin 3. veya 5'inci persantilin altında olması
2. Yaş için uzunluğun 3. veya %5'inci persantilin altında olması
3. Ağırlık alma hızının 5'inci persantilden daha az olması
4. Yaş için ağırlığın 3. veya 5'inci persantilin altında olması
5. Yaş için ortanca ağırlığın %75'inden az olması
6. İki standart sapma (SD) veya daha fazla ağırlık kaybı
7. Boy için ağırlığın 2 SD altında (%3 veya %5 persantil altında) olması

Sayılan kriterlerden en az birinin varlığında büyüme geriliği olduğu kabul edilir (6, 10).

Büyümenin izlenmesi sonucunda bir çocuğun beslenme durumunun ve büyümesinin değerlendirilmesinde çok fazla bilgi edinilebilir. Büyümenin izlenmesi ve değerlendirilmesi için geliştirilmiş çeşitli büyüme eğrileri vardır. Doğumdan başlayarak belirli

aralıklarla çocuğun antropometrik ölçümlerinin büyüme eğrilerine işaretlenmesi ile büyümesi izlenir (49). Obezite veya malnütrisyon bu sayede erkenden yakalanarak önlenebilir. Genel olarak çocuklar altıncı aydan itibaren kendi genetik yapılarına uygun şekilde büyüme eğrisindeki persantil eğrisini takip eder (50).

Büyüme hızı ve gelişim temposunun değiştiği adolesan dönemde bu yaklaşımlar yanlış sonuç verebilir (5). Bu nedenle büyüme geriliğinden şüphelenildiğinde adolesanlar için özel geliştirilmiş çizelgeler kullanılmalıdır (5, 10).

Büyüme geriliği; davranışsal veya psikososyal sorunlardan kaynaklanan, yetersiz kalori alımı, kalorik emilim ya da aşırı kalori harcanması nedeniyle yetersiz beslenmenin bir sonucudur (1, 6). Uygun ağırlığın elde edilmesi veya sürdürülmesi zorluğu, büyüme geriliğinin ilk belirtisidir (51). Büyüme geriliğinin prevalansı, terimin tanımına ve gözlemlenecek katılımcıya bağlı olarak değişebilir (52-54). Bu nedenle % 1.3 - % 20.9 arasında olduğu çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir (55). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastane ortamındaki çocukların% 3-% 5'inde, birinci basamaktaki çocukların% 5-% 10'unda görülmektedir (56, 57). Türkiye'de ise Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2013 raporuna (7) göre Türkiye'de zayıf çocuk oranı düşüktür (yaşa göre sınıflama yapıldığında %0,0 ile %5,4 arasında değişmekte) ve zayıf çocukların oranı cinsiyete göre farklılık göstermemektedir. Boyuna göre düşük kilolu olan çocuklar ile yaşına göre zayıf olan çocukların oranı birbirine yakındır. Boyuna göre düşük kilolu çocukların oranı yaşa göre sınıflama yapıldığında %0,6 - %8,3 arasında değişmektedir. Yaşına göre zayıf olan çocukların oranı 24-35 ay arası çocuklarda %4'e çıkmakta; 48 ay üstündeki çocuklarda ise %2'nin altına inmektedir. Beş yaştan daha küçük çocuklarda bodurluk (yaşına göre kısa) oranı %10'dur. Bodur çocukların oranı erkeklerde kızlara göre daha yüksektir (sırasıyla % 11 ve % 8). Bodurluk oranı 24-59 aylık çocuklar arasında %12'dir. Ciddi bodurluk oranı ise %13,2'dir ve 24-35 ay arası çocuklarda en yüksektir. 48-59 ay arası çocukların yaklaşık %3'ünün ciddi bodur olduğu görülmüştür. 2003'te yapılan TNSA raporu ile karşılaştırıldığında bodur çocuk oranı %12'den %10'a düşmüş, zayıf çocuk oranı ise %1'den %2'ye artmıştır (7, 58). Türkiye'de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi projesi (TOÇBİ) araştırma raporuna (59) göre 6-10 yaş arası çocukların %7,9'u zayıf %1,3'ü çok zayıf, %21,5 kısa %5,0 ise boyu -2SD altında kalacak şekilde bodur bulunmuştur. Hem kısalık hem de zayıflık oranı kırsalda yaşayanlarda ve kızlarda daha fazladır (59). Dünya genelinde ise çocuklarda boy kısalığı ve zayıflık azalmıştır (1).

Büyüme geriliği, organik (altta yatan tıbbi durum) veya organik olmayan (bilinmeyen tıbbi durum) sebeplere bağlı olarak sınıflandırılmıştır. Organik olmayan büyüme geriliği, büyüme geriliğinin en yaygın türüdür ve bunun nedeni ihmal, yiyecek eksikliği ya da psikososyal sorunlardır (60). Bununla birlikte, çoğu çocukta büyüme geriliğinin sebebi multifaktöriyeldir (48). Ekonomik olanakları düşük olanlarda daha sık görülür. Bunun nedeni nüfusun demografik özelliklerine dayanmaktadır (61, 62).

Boy uzunluğu genetik olarak tahmin edilebilirse de (ebeveyn boylarına göre hesaplanarak) normal uzamanın sağlanabilmesi için birçok faktörün bir arada ve sağlıklı çalışması gereklidir (63). Çocuğun büyüme ve boy uzaması; öncelikle normal kemik yapısı, beslenmesinin iyi olması, doku oksijenlenmesi, ortamın pH'ı, hormonlar, çevre, ek hastalıklar, gibi birçok değişken faktöre bağlıdır. Büyüme hormonu (GH), tiroid hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), pubertal dönemde seks hormonları ve bu hormonların reseptörleri arasındaki ilişkiler, postreseptör sinyal iletimleri boy uzamasının normal şekilde sağlanmasında etkilidir (63-65). Büyümenin durması veya boy kısalığı tek başına hastalık olmasa da farklı hastalıklara eşlik etmesi ve çocuğun ileriki yaşamını etkilemesi yönünden önemlidir (44, 63).

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hızlı büyüme olurken, birinci senenin sonundan itibaren büyüme hızı düşer. Üç yaştan on yaşına kadar büyüme hızı sabit hız ile sürer ve ergenlikte yeniden artar. Olgunlaşmanın tamamlanması ve biyolojik değişim ile büyüme süreci sona erer (66).

Kemik kitlesinin gelişiminde ana faktör genetik yapı olmakla beraber genetik yapıya ulaşmakta, aktivite, beslenme ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörler de etki etmektedir. Genetik yapıda belirleyici rol oynayan en önemli faktörler kollajen tip1, vitamin D reseptörleri (VDR), IGF-1 ve östrojen reseptör genleridir (67, 68).

Normal büyümesi bozulmuş çocukta ilk olarak buna neden olabilecek altta yatan hastalık, genetik yatkınlık, istismar, beslenme bozukluğu için ayrıntılı öykü alınmalı, fizik muayene bu durumlar göz önünde bulundurularak yapılmalı ve gerekli ise ileri testlere geçilmelidir (2).

Fizik muayene sırasında ele alınması gereken önemli konular kısa boyun orantılı veya orantısız olmasıdır (69).Orantısallık, kulaç uzunluğu ve oturma yüksekliği, üst ve alt segment oranları gibi çeşitli ölçümler kullanılarak değerlendirilebilir (2). Orantısallığın bozulduğu durumlarda altta yatan başka bir hastalık olduğu düşünülebilir.

Büyüme geriliği gibi bulgu verse de ailevi boy kısalığı ve yapısal gecikmeye bağlı boy kısalığı (konstitüsyonel boy kısalığı) normal büyümenin varyantlarıdır (2).

Devam eden ağır malnütrisyon genel büyümeyi bozar, önce kiloyu, sonra uzunluğu ve baş çevresini etkiler. Ağır malnütrisyonun sebat etmesi durumunda, bilişsel beceriler bozulabilir. Bağışıklık sistemi etkilenebilir. Bu durum gelişimsel geriliğe sebep olabilir ve normal sağlığın bozulmasıyla sonuçlanabilir (70-72). Büyüme geriliğinin uzun dönem sekelleri konusunda net bir fikir birliği yoktur (10).

Büyüme geriliği tanısı erken konulduğunda, kalıcı hasar meydana gelmezken, beslenme bozukluğu ve buna bağlı büyüme geriliği sebat ederse; uzun dönemde boy kısalığı, öğrenme güçlüğü, kötü matematik performansı, davranış bozuklukları, enfeksiyona azalmış direnç gibi çeşitli tıbbi ve psikososyal sorunlar ortaya çıkabilir (3-6). Bu durum multifaktöriyel birçok etiolojinin sonucu olsa da psikolojik sorunlar, kısa yaşam süresi ve gelişimde gerilik, özellikle hayatın ilk senesinde büyüme geriliği görülenlerde daha fazla gelişir (3, 6, 62, 73-76). Erken yaşta ortaya çıkan büyüme geriliği, yetişkin yaşta dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk faktörleriyle ilişkili olabilir. Bunlar bozulmuş beslenme durumu veya inflamasyona verilen epigenetik yanıtla ilgili olabilir (10).

Sistematik bir derlemede, yaşamın ilk iki yılında büyüme geriliğinin IQ'da belirgin bir azalma ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (77). Farklı çalışmalarda ise büyüme geriliği olan çocukların, yeterli büyüme öyküsü olan çocuklardan daha düşük IQ'lu oldukları gösterilmiştir (78, 79). Bu çocukların yaklaşık %50 sinde normalin altında zihinsel kapasite görülmüştür (5).

Fetuin-A

Alfa 2-Heremans Schmid glikoprotein olarak da bilinen Fetuin-A 1944 te fetal sığır serumundan izole edilmiştir (80). İnsanlarda ise Heremans, Schmid ve Bürgi (81) tarafından 1961 yılında bulunmuştur. Schultze (82) tarafından 1962'de alfa 2-Heremans Schmid glikoprotein ismi verilmiş ve daha sonra α 2-Heremans Schmid glikoproteininin insan fetuini ile aynı madde olduğu kesinleşmiştir (83). Fetuin-B'nin keşfi ile 2000 yılından itibaren Fetuin-A olarak isimlendirilmiştir (84).

Fetuin-A yaklaşık 60kDa ağırlığında yarı ömrü birkaç gün olan bir glikoproteindir. (26, 33, 85). Proteaz inhibitörü olan sistetin süper ailesinin üyesidir, bu aile

kemik resorpsiyonundan sorumludur. Serum elektroforezinde α_2 bandında yer alır. 282 aminoasitten oluşan uzun bir A zinciri ve 27 aminoasitten oluşan kısa bir B zinciri birbirlerine 40 aminoasitten oluşan bağlantı peptidi ile bağlanır (86). Karaciğerden tek zincirli halde sentezlenir. Daha sonra posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak iki zincirli halini alır. Sistemik etkileri vardır ve serumda çözünür halde bulunur. Kemik dışında kalsifikasyonun en önemli inhibitörüdür.(26, 27, 33, 87)

Embriyogenez sırasında karaciğerde ve ekstrahepatik olarak bütün büyük organlarda, böbreklerde, koroid pleksusta daha sonra ise asıl olarak karaciğerden sentezlenir (26, 27). İn vitro kemik remodelingini ve hücre proliferasyonunu uyarır (41). Fetal yaşam boyunca Fetuin-A birçok dokuda bol miktarda üretilir ve serum düzeyleri doğumdan sonra hızla azalır. Bu durum gelişim ile ilgili görevleri olduğu şüphesi doğurmaktadır (25).

Fetuin-A transforme edici büyüme faktör- β 'nın (transforming growth factor, TGF- β) , IGF ve hepatosit büyüme faktörünün [hepatosit growth factor, karaciğer büyüme faktörü, (HGF)] inhibitörü gibi davranır (30). Fetuin-A'nın özellikle TGF- β tip II reseptörünü taklit ederek antagonizma gerçekleştirdiği bildirilmiştir (88). Bu yönü ile doku rejenerasyonunda regülatör olarak hareket eder, kemik büyümesini ve remodellingini düzenler (37, 89, 90).

Fetuin-A erişkinde karaciğerden sentezlenen, glukoz ve enerji homeostazisi yanında kemik metabolizmasında da görevleri olan multifonksiyonel bir proteindir (91-93). Karaciğer hastalığında profibrojenik bir uyarandır ve serum düzeyi yenidoğan dönemi sonrası yaş ve cinsiyetten bağımsızdır (94, 95). İnflamasyonda düzeyi azalır fakat normal serum seviyesi 0,4-1 g/L'dir (27, 85, 96). Serum fetuin-A konsantrasyonu karaciğer hücre fonksiyonunun iyi bir göstergesidir (35).

Fetuin-A geni kromozom 3q27 üzerine yerleşmiştir. Bu bölgenin metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu düşünülmektedir (40).

Fetuin-A karaciğer ve iskelet kasında insülin reseptör kinaz aktivitesini inhibe ederek bu dokularda insülin direncine yol açar (32-34).

Fetuin-A geni hasarlı farelerde yüksek yağlı diyetle rağmen kilo alımına direnç olduğu gösterilmiştir. Bu fareler insüline daha duyarlıdır ve trigliserid ve serbest yağ asidi düzeyleri daha düşüktür ve bu farelerin adipositlerinin daha az olduğu görülmüştür (40, 97). Bunun olası nedeni olarak artmış glukoz klirensi ve insülin sensitivitesi işaret edilmiştir. Bu

veriler fetuin-A'nın postprandial glikoz atımı, insülin duyarlılığı, kilo artışı ve yağın düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (40).

Prediyabetik hastalardaki yüksek fetuin-A seviyelerinin artmış diyabete ilerleme riski ve azalmış normoglisemiye dönüş ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (36).

Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda fetuin-A'nın, metabolik sendromun gelişmesini kolaylaştırdığı bulunmuştur (98). İnsanda ise fetuin-A ve metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer, obezite, insülin direnci arasındaki ilişki net değildir. Yüksek serum fetuin-A düzeyleri genel populasyonda obezite, beden kitle indeksi (BMI) ve insülin direnci, metabolik sendromun ve komponentleri ile ilişkilidir (37-39). Fetuin-A'nın konsantrasyonu trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, leptin ve adiponektin düzeyleri ile ilişkilidir (99). Wang ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışmada periton diyaliz hastalarında malnutrisyonun, düşük fetuin-A seviyesi ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Fetuin-A düzeyleri metabolik bileşenlerden ve beslenme durumundan etkilenebilir (100).

Fetuin-A, lipit bağımlı insülin direnci sağlayan Toll-like reseptör-4 aktivasyonu için endojen ligandır. Adiponektin ile ters etkileşime sahiptir. Sepsis ve endotoksemide negatif bir akut faz reaktanıdır. Yara iyileşmesini destekler ve Alzheimer hastalığında nöroprotektiftir. Azalmış fetuin-A, obstrüktif akciğer hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte artan hastalık aktivitesinin göstergesidir. Fetuin-A düzeyinin artması da azalması da kardiyovasküler ve metabolik hastalık açısından risk faktörüdür (28). İnsanlar için sadece normal fetuin-A düzeyleri yararlıdır (35).

Makrofajlar üzerine etkisi ile apoptotik cisimlerin fagositozunu düzenleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterir (101, 102). Makrofajların fagositik aktivitesini artırır (31). İnflamatuvar sitokin ekspresyonunu indükler ve adiponektin ekspresyonunu inhibe eder (103, 104).

Fetuin-A kalsiyum fosfat dengesinde rol oynar. Kemik formasyonu ve mineralizasyonu üzerine etkisi tam anlaşılmasa da hidroksapatitlere güçlü afinitesi vardır, kemik oluşumunda rol oynar. Valvuler kalsifikasyonu kolaylaştırdığı bilinen TGF- β ve kemik morfojenik protein kompleks 2'nin inhibitörü gibi davranır (42, 90, 105). Düz kas hücrelerinde ektopik kalsifikasyonları önlemektedir. (106). Kalsiyum ve fosfatın süpersature olduğu durumlarda vasküler kalsifikasyonu %50 oranında azaltır (107). Kemikte ve dişte en fazla bulunan nonkollejenöz proteinlerdendir (108). Erişkin çalışmalarında kemik dansitesi ve fetuin-A serum seviyeleri arasında korelasyon bulunmuştur (42, 91, 92, 105). Sistemik

mineralizasyonun bir düzenleyicisidir. Farelerde yapılan çalışmalarda ekstrasellüler alanda mineralizasyona yol açarak osteoblastik hücrelerde matrix mineralizasyonunun sağlandığı gösterilmiştir (42, 43). Yine başka bir çalışmada fetuin-A eksik farelerde kemiklerde büyüme plak defekti, yaşla ilişkili artmış kemik formasyonu ve artmış sitokin bağımlı osteogenez görülmüştür (90).

Fetuin-A'nın vasküler düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu inhibe etmesi birçok mekanizma ile gerçekleşir. Fetuin-A vasküler kalsifikasyonda ilk basamak olan kalsiyum ve fosfatın çekirdeklenmesini hücre içi veziküllere alınarak önler. Buna rağmen çekirdeklenme gerçekleşti ise kalsiyum-fosfat vezikülünün vasküler düz kas hücresinden dışarı atılmasını sağlar böylelikle hücre içi aşırı kalsiyum birikimini önler. Fetuin-A aynı zamanda kalsiyum içeren vezikül oluştuktan sonra veziküllerin fagositozunu da uyarır. Diğer mekanizma ise serumda kalsiyum ve fosfatı stabil hale getirerek çökelmelerini engellemektir (29). Vasküler ve valvuler kalsifikasyonun üzerinde etkisi olan tümör nekroz edici faktör alfa'nın (TNF- α) salgılanmasını baskılayabilir (109).

Farelerle yapılan bir deneyde vitamin D'nin farklı mekanizmalar ile ektopik kalsifikasyonları arttırdığı, bu mekanizmanın birinin fetuin mineral kompleks (FMC) oluşturması sonucu fetuin-A'nın azalması olduğu düşünülmüştür. Manenti ve arkadaşlarının (110) bir çalışmasına göre insanlara verilen terapötik doz vitamin D'nin aortik osteoblastik gen ekspresyonunu baskılayarak kalsifikasyonu azalttığı gösterilmiştir. Çocuk diyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise fetuin-A'nın, kümülatif kalsitriol dozu ve serum parathormonu (PTH) ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (111).

Hemodiyaliz hastalarında Creaktif protein seviyeleri ile fetuin A seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (112). Fetuin-A albumine benzer şekilde negatif bir akut faz reaktandır, seviyesi yüksek hassasiyetli C reaktif protein (hs-CRP) ile ters albumin ve vitamin D₃ ile doğru orantılıdır (113). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda fetuin-A seviyesinin serum kalsiyum ve albumin ile pozitif korele olduğu bulunmuştur (111). Hipoalbumineminin fetuin-A eksikliği ile güçlü bir ilişkisi vardır; bu yüzden malnutrisyon, inflamasyon, ateroskleroz ile fetuin-A eksikliği ilişkilidir (42).

Fetuin-A gen bölgesi iyi bilinmesine rağmen bu bölgede D vitaminine duyarlı bir alan belirlenememiştir. Diyabetik nefropati ve koroner arter kalsifikasyonu olan diyalize

girmeyen yetişkinlerde kalsitriol düzeylerinin serum fetuin-A ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir (114).

Fetuin-A geni delesyona uğratılmış fareler fertildir ve ektopik kalsifikasyon haricinde büyük bir anormallik görülmemiştir (115). İnsanda ise tam eksikliği gösterilmemiştir (116).

D Vitamini

D vitamini ilk kez 1922 yılında McCollum ve ark. (9) tarafından, raşitizmi tedavi eden faktör ve kalsiyum depolayan, yağda eriyen bir molekül olarak tanımlanmıştır. Askew (117) 1932 yılında vitamin D₂'yi izole etmiştir. Günümüzde D vitamini hormon olarak kabul görmektedir. D vitamini ailesinin 30'dan fazla metaboliti olduğu gösterilmiştir. Metabolitlerinin çoğu aktif değildir (118). Siklopentanoperhidrofenantren halkasından kaynak olarak ve bu yapıları nedeniyle steroidlere benzeseler de dört halkalı yapıları nedeniyle steroidlerden farklılık gösterirler (119). Hayvansal veya bitkisel diyet ile alınan D vitaminleri safra tuzlarının da etkisi ile ince bağırsak proksimal kısımdan emilip, şilomikronlar ile lenfatik sistem yoluyla kana karışır ve vitamin D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak karaciğere getirilir. Kolesterolde karaciğerde sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) ise derinin malpighi tabakasına ulaştıktan sonra 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları sayesinde kolekalsiferole dönüştürülür (118). Vitamin D₃'ün vitamin D taşıyıcı protein (DBP)'e D₂'ye göre daha güçlü bağlanmasından dolayı aktivitesinin yaklaşık 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her iki D vitamini formu da benzer şekilde metabolize olur ve kalsiferol ismi ile adlandırılır (120, 121).

Doğal D vitamini kaynakları; uskumru, somon, istiridye, ringa, sardalya, ton balığı gibi yağlı balıklar, yumurta sarısı, balık yağı, süt ve karaciğer olup, diğer gıdalardaki miktarı çok azdır(122, 123). İnsanda D vitamininin %90'a yakını deride güneş ışınları sayesinde sentezlenirken %10'dan azı diyetten karşılanır (10).

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol aktif olmayan D vitamini formlarıdır ve aktifleşebilmek için önce DBP ile karaciğere taşınarak karaciğerde mikrozomal 25-hidroksilaz enzimi ve oksijen, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, magnezyum sayesinde 25-OH vitamin D (kalsidiol)'e dönüştürülür (10). Bu form dolaşımdaki D vitamininin ana formudur, safra ile atıldığında enterohepatik dolaşım ile geri emilir (5, 124). Böbrek ve bağırsak gibi

organlarda da az miktarda bu dönüşüm sağlanabilir (118). Son aşama olarak böbreklerde 1- α -hidroksilaz enzimi ile 2. Hidroksil grubunu ekleyerek 1,25 (OH)₂vitamin D (1,25-dihidroksivitamin D) (kalsitriol) oluşumunu sağlar (10). 1 α -hidroksilaz PTH, fosfor, kalsiyum ve fibroblast growth faktör-23 (FGF23) tarafından regüle edilir (10). Lenf nodları, kolon, plasenta, meme, aktive makrofajlar, alveolar makrofajlar, osteoblastlar ve keratinositler dahil 1- α hidroksilasyonun sağlandığı birçok bölge vardır. Bu durum 1,25 (OH)₂ vitamin D 'nin otokrin etkisi olduğunu düşündürmektedir (125). Daha sonra 1,25 (OH)₂ vitamin D, vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanır ve bu reseptör vücuttaki neredeyse tüm hücrelerde ifade edilir (126).

D vitamininin steroid yapısı nedeniyle lipofilik olduğu düşünüldüğünde, hemen hemen tamamı DBP olarak bilinen karaciğerden türetilen bir glikoproteine bağlanarak plazmada taşınmaktadır (10). DBP vücuda alınan D vitaminin yaklaşık beş katını bağlayabilecek kadardır ve bu durum D vitamini intoksikasyonu için koruyucu bir mekanizmadır (124). DBP, kan dolaşımındaki D vitamininin başlıca taşıyıcısı olmasına rağmen, nihai olarak ya da biyoyararlanılabilir D vitamini düzeylerini etkilemez ve yokluğu, hedef dokularda D vitamininin etkilerini değiştirmemektedir (127, 128). Bu nedenle, DBP'ye bağlı olmayan 25 (OH) vitamin D'nin hesaplanması D vitamini durumunun daha güvenilir bir belirteci olarak önerilmiştir (129, 130).

Serum 25 (OH) vitamin D, 14-20 günlük bir yarı ömre sahiptir ve vücutta bulunan D vitamini miktarı ile doğru ilişkilidir (131). Bu nedenle vücuttaki D vitamini deposunun güvenilir bir göstergesidir (132). Vücuda alınan fazla D vitamininin tamamı 25 (OH) vitamin D olarak plazmada bulunmaz ve yağ dokusunda depolanır (10). Depolanan vitamin D'nin 80 gün kadar yarı ömrü vardır (120).

D vitamininin inaktivasyonu, 1,25(OH)₂D ve farklı mekanizmalar tarafından regüle edilen 24-hidroksilaz [(24-OH)₂], (CYP24)] enzimi ile kalsitriol aside dönüştürülerek gerçekleşir (10, 133). Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normale döndüğünde renal 25(OH)D-24-hidroksilaz enzimi aktive olur ve 24,25- (OH)₂ vitamin D₃ oluşumunu artırır. 1,25-(OH)₂vitamin D₃ oluşumunu ise 1- α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek azaltır (10, 118). VDR aktivasyonu FGF-23 üretiminde artışa yol açar. FGF-23 böbrek 1 α -hidroksilaz aktivitesini azaltır, 25(OH)D-24 hidroksilaz aktivitesini artırır (10).

25,26-OH vitamin D ve 1,25,26-(OH)₃ vitamin D'nin ise aktivitelerinin olmadığı düşünülürken, vücutta D vitamini seviyesi arttığı durumlarda 1,25-(OH)₂ vitamin D oluşumunun azalmasıyla metabolitlerinin artması canlıyı D vitamini intoksikasyonundan korudukları düşünülmektedir (10, 134). D vitamini metabolizması sıkıca kalsiyum, fosfor, PTH serum seviyeleri, büyüme hormonu (GH) ve 1,25 (OH)₂ D₃ üzerinden (negatif feedback ile) regüle edilir (14, 135).

1,25-(OH)₂ vitamin D₃ hedef dokulardaki reseptörlerine bağlanarak öncelikle mRNA (mesajcı ribonükleik asit) sentezine neden olur ve vücutta etkilerini göstermelerini sağlayacak olan 200-400 kadar protein ve peptidin transkripsiyonunu artırır (5, 10). İnsan genomunun yaklaşık % 3'ünün transkripsiyonunu D vitamini regüle edebilmektedir (136, 137). Ana işlevi kalsiyum ve fosfat metabolizmasını ve kemik homeostazını düzenlemektir. Ayrıca, diğer fizyolojik sistemlerde, antiinflamasyon ve enfeksiyona karşı hücrel immün yanıtta da rol oynar (138, 139). D vitamininin 200 kadar geni (osteopontin, osteokalsin, 24-hidroksilaz, kalbindin gibi) etkileyerek hücrelerde proliferasyon ve diferansiyonu kontrol ettiği ve malign dönüşümü azalttığı düşünülmektedir (140). Bağırsak tarafından fosfor ve kalsiyum emilimini tetikleyip böbrekler tarafından kalsiyum sekresyonunu azaltarak kemiklerin büyümesine ve gelişmesine yardımcı olur (15). Bağırsaklardan kalsiyum emiliminde önemli role sahipken fosfor emiliminde daha az rol oynar (10). Vücutta kalsiyum seviyesi yeterli olduğu takdirde 1,25(OH)₂ D etkisiyle bir yandan bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilirken diğer yandan kemik mineralizasyonu sağlanmaktadır (138, 141, 142). Vücutta kalsiyum seviyesi düştüğü zaman PTH sentezi uyarılır ve PTH kemik rezorpsiyonunu, böbreklerden kalsiyum emilimini ve 1,25 (OH)₂ D sentezini artırır (10). 1,25-(OH)₂ vitamin D ise osteoklastların aktivitesini artırır, osteoblastların aktivitelerini baskılar ve PTH'un uyardığı osteoklastik aktivite ile kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur (118). Böylece kemikten kalsiyum salınımı gerçekleşir. Osteoklastlarda vitamin D reseptörü yoktur, ancak 1,25-(OH)₂ vitamin D₃'ün kemik kök hücrede osteoklast dönüşümünde rolü olduğu düşünülmektedir (143). D vitamini etkisi ile mineralizasyonda etkili olan alkalen fosfataz (ALP) yapımı ve osteoblastlardan kemik mineralizasyonunda rol alan osteokalsin üretimi artar (10). Diğer bir D vitamini metaboliti 24,25-(OH)₂ vitamin D₃, kemik dokuya kalsiyum-fosfat apatit kristallerinin çökmesine neden olarak kan kalsiyumunun düşmesini sağlamaktadır (119).

Vitamin D'nin aşırı kiloluluk ve/veya obezite, artmış plazma glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci dahil olmak üzere metabolik sendromun diğer bileşenleri ile anlamlı bir şekilde ilişkili bir belirteç olduğu bulunmuştur (144). Ekbon ve arkadaşları (145) obez çocuk ve ergenlerde, yüksek D vitamini düzeyleriyle azalmış lipit profilinin ilişkili olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda obezitenin D vitamini yetersizliği ve eksikliği için risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (146-148). D vitamininin yağ dokusunda birikerek serumdaki miktarının azaldığı varsayılmaktadır (149). Erişkinlerde normal kalsiyum düzeylerini korumak için D vitamini gerekli iken, kalsiyum homeostazı ve kemik gelişimi fetal dönemde D vitamini düzeylerine bağlı değildir (150).

Sağlıklı çocuk ve ergenlerde D vitamini durumunu tanımlamak için Pediatrik Endokrin Derneği (125)'in 2011 yılındaki önerilerine benzer şekilde olan ve 25 (OH) D serum konsantrasyonunun ölçümüne dayanan 2016 Küresel konsensus rehberi'nin (151) aşağıdaki standartlarını kullanılmaktadır.

- **D vitamini yeterliliği:** 20 ila 100 ng / mL (50 ila 250 nmol / L)
- **D vitamini yetersizliği:** 12 ila 20 ng / mL (30 ila 50 nmol / L)
- **D vitamini eksikliği:** <12 ng / mL (<30 nmol / L)

D vitamini sentezinde güneş ışınlarına maruz kalan deri alanı, maruziyet süresi ve ışınların atmosfere geliş açısı da önemlidir (152). D vitamini sentezi için gerekli olan 290-310nm dalga boyundaki ışınlar pencere camından geçemediğinden dolayı cam arkasından güneşlenmek D vitamini sentezine etki etmemektedir (118, 153). Kollar ve bacaklar, ya da eller, kollar ve yüzün saat 10:00 ile 15:00 arasında 10 ila 15 dakika güneşe maruz kalması açık tenli kişilerde D vitamini sentezi için yeterlidir fakat koyu tenli insanların daha uzun süreye ihtiyacı vardır (125). Vitamin D eksikliğinin belirleyici faktörleri gebelik, 5 yaşından küçük ve 65 yaşından büyükler, yetersiz güneş ışığına maruz kalma, koyu renkli ciltler, belirli hepatik, renal veya gastrointestinal hastalıklar ve diyetle yetersiz D vitamini (15-17). Yüksek enlemden yaşama, vejeteryan ve sıra dışı diyetler, antiretroviral, antikonvülzan ilaçlar, ketokonazol ve bazı antifungallar, kış mevsimi, bazı tüberkuloz ilaçları, güneş koruyucu kullanımı, bebekler için prematürite, annenin D vitamini eksikliği, sadece anne sütü ile beslenme ve D vitamini eksikliğine neden olan kalıtsal hastalıklardır (10, 14, 154-157). Batılı toplumlarda D vitamini eksikliğinin yeniden ortaya çıkmasının, diyetle azalmış alıma,

emzirmenin yaygınlaşmasına ve güneş ışığına maruz kalmanın azalmasına bağlı olarak çok faktörlü olduğu düşünülmektedir.

Dünyada D vitamini eksikliğinin sıklığı risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle farklı ülkeler ve alt popülasyonlar arasında önemli ölçüde değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ve bazı diğer gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda D vitamini eksikliği 1980'lerin ortalarından beri artan sıklıkta bildirilmiştir (14, 158, 159). Amerika Birleşik Devletleri'nde, pediatrik yaş aralığında D vitamini eksikliği ya da yetersizliği oranı yaklaşık % 15'tir (160-162). Pediatrik popülasyonun %1-2'sinde <10 ng / mL (<25 nmol /L) düzeyleri bulunmuştur (160, 161). Türkiye'de ise Özkan ve arkadaşları (163) Erzurum'da 2007-2008 yılları arasında 0-3 yaş grubunda yaptıkları bir çalışmada vitamin D eksikliği prevalansını %0,99 olarak bulmuştur. Aynı ekibin 1998 yılında yapmış olduğu çalışmada ise aynı yaş grubunda %6,09 bulunmuştur (164). Ankara'da yapılan başka bir çalışmada ise 0-16 yaş grubunda D vitamin yetersizliği oranı %15, eksikliği ise %25 bulunmuştur (165). Türkiye'de D vitamini eksikliği sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerin çocuklarında daha fazla görülmektedir (164). Bunun nedenleri arasında güneş ışınlarının alınmasını engelleyecek yaşam ortamı, yaşam tarzı veya kültürel nedenlerle ev dışında daha az zaman geçirmek sayılabilir (166).

D vitamini eksikliğinde kalsiyum ve fosfor seviyeleri azalır, 25 (OH) D seviyesi düşer ve PTH ve ALP seviyeleri artar. Düşük serum fosfor seviyeleri kas güçsüzlüğüne neden olabilir. Çocuklar ayakta durma veya yürümede zorluk yaşayabilir. Düşük fosfor ayrıca hipertrofik kondrositlerin apoptozunu önler ve büyüme plağının düzensizleşmesine neden olur. İleri düzeyde D vitamini eksikliği olanlarda bebeklik ve ergenlik dönemi gibi çok hızlı büyüme dönemlerinde şiddetli hipokalsemi gelişebilir. Bu durum, nöbetlere veya tetaniye yol açabilir. Özellikle çok küçük çocuklarda apne, stridor, hışıltılı solunum, hipotoni ve hiperrefleksi oluşturabilir. Çocuklarda D vitamini eksikliğinin; raşitizm, yürüme bozukluğu, diş mineralizasyon bozuklukları, irritabilite, hipokalsemi, kramplar veya kas spazmları, nöbetler ve solunum bozuklukları dahil olmak üzere çok çeşitli yan etkileri vardır. Ayrıca, düşük D vitamini seviyeleri hipertansiyon, psikolojik bozukluklar, tip 1 diyabet gibi hastalıklara predispozisyon yaratabilir. Doğuştan ve edinsel immün yanıtı bozarak enfeksiyon ve bazı otoimmün hastalıklar için risk oluşturur. D vitamini eksikliğinde osteogenez bozulur. Uzun kemiklerin gelişimi ve yapısı değiştiğinden çocuklarda raşitizme ve kemik büyümesinin azalması nedeniyle bodurluğa, yetişkinlerde ise osteomalaziye neden olur (13-22).

Rikets, henüz epifizyal füzyonunu tamamlamamış kemikte kollajen matriks oluşumu devam etmesi ancak mineralizasyonunun bozulması sonucu yumuşak ve esnek kemik oluşumu ile sonuçlanan bir hastalıktır. Yaygın başvuru sebeplerinden biri de büyüme geriliğidir (10). Osteomalazi kemiklerin demineralizasyonu ile sonuçlanan bir durumdur ve her yaşta ortaya çıkabilir (10). Tedavi sonrası raşitizmin çoğu bulgusu düzelse de şiddetli raşitizmi olan hastalar kısa boylu kalabilir (10). D vitamini eksikliği kaynaklı raşitizmde myelofibrozis gelişebilir ve tedavi sonrası bu durum düzelebilir ve D vitamini ile hematopoetik sistem arasındaki ilişkiye atfedilmiştir (119).

Raşitizm veya osteopeni açısından riskli olup taranması gereken gruplar aşağıda belirtilmiştir (125):

- Prematüre bebekler veya anne sütü alırken D vitamini takviyesi almayan bebekler
- Kışın ve ilkbahar aylarında daha yüksek enlemlerde yaşayan koyu tenli bebekler ve çocuklar
- Yetersiz büyüme, kaba motor becerilerde gecikme veya sıra dışı irritabilite gibi spesifik olmayan semptomları olan bebekler ve küçük çocuklar
- Kronik fibrozis ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi malabsorbsiyonla ilişkili kronik hastalıkları olan çocuklar
- Antikonvülzan veya kronik glukokortikoid tedavisi alan çocuklar
- Serum alkalin fosfataz (ALP) seviyesi yüksek olan çocuklar (167)

Bir kılavuz ayrıca amenore, immobilizasyon, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar ve gebe veya emzirenler gibi düşük kemik yoğunluğu riski taşıyan hastaların rutin olarak taranmasını önermektedir (168).

D vitamini eksikliğinin yaygınlığı ve önemi nedeniyle Sağlık Bakanlığı 2005 yılından itibaren, 'D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması' projesi ile bebeklere ilk bir yıl 400 IU/gün D vitamini desteği vermeye başlamıştır (169). Bir ila 18 yaş arası sağlıklı çocuklarda ise günlük 600 IU/gün (15 mikrogram) D vitamini alınması önerilmektedir (10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2017-04/02 sayılı Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi etik kurulu onayı sonrası başlandı. Araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 6602b-TF/17-106 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

27,02,2017 – 07,05,2018 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran (1-11 yaş arası) 50 (34 erkek+ 16 kız) büyüme geriliği olan ve 50 (28 erkek+ 22 kız) sağlıklı toplam 100 katılımcı ile yapıldı.

Çalışma Düzeni

Çalışma Şubat 2017- Mayıs 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan çocuklara ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak yapıldı. Kişilerin ayrıntılı öyküleri ve fizik muayeneleri yapılarak antropometrik ölçümleri sonucu çalışma kriterlerine uygun olanlar çalışmaya alındı. Katılımcılar önce sağlıklı ve büyüme geriliği (çalışma grubu) olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grup kendi içinde yaş gruplarına göre oyun çocuğu (1-6 yaş) ve okul çocuğu (7-11 yaş) olmak üzere ayrıldı.

Her grubun boy kilo ölçümleri kendi içinde değerlendirildi. Çalışma ve kontrol grupları için kabul ve dışlama kriterleri belirlendi.

Çalışma Grubu Kabul Kriterleri:

- 1- 1-11 yaş arası olması
- 2- Yaşa göre boy, yaşa göre kilo ölçümlerinin Olcay Neyzi persantil eğrilerine göre 3 persantil altında olması veya -2SD olması ve/veya izlem süresince 2SD büyüme sapması (büyüme duraksaması) olması
- 3- Genetik, metabolik, karaciğer, konjenital, kardiyovasküler, renal, solunumsal veya diğer sistemlerde herhangi bir kronik veya akut hastalığı olmaması
- 4- Herhangi bir nedenle ilaç kullanmıyor olması
- 5- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olması ve formu doldurması
- 6- Başvuru gününde herhangi bir sebeple venöz kan örneği alınacak olması

Çalışma Grubu Dışlanma Kriterleri:

- 1- <1yaş - >11 yaş olması
- 2- Genetik, metabolik, konjenital, karaciğer, kardiyovasküler, renal, solunumsal veya diğer sistemlerde herhangi bir kronik hastalığı veya şüphesi olması
- 3- Herhangi bir nedenle ilaç kullanıyor olması
- 4- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemesi
- 5- Son 3 ay içinde D vitamini takviyesi almış olması
- 6- Uygun olmayan kan numunesi

Kontrol Grubu Kabul Kriterleri:

- 1- 1-11 yaş arası olması
- 2- Yaşa göre boy, yaşa göre kilo ölçümlerinin Olcay Neyzi persantil eğrilerine göre 3-97 persantil arasında olması
- 3- Genetik, metabolik, karaciğer, konjenital, kardiyovasküler, renal, solunumsal veya diğer sistemlerde herhangi bir kronik veya akut hastalığı olmaması
- 4- Herhangi bir nedenle ilaç kullanmıyor olması
- 5- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmiş olması ve formu doldurması
- 6- Başvuru gününde herhangi bir sebeple venöz kan örneği alınacak olması

Kontrol Grubu Dışlanma Kriterleri:

- 1-<1yaş - >11 yaş olması
- 2-Yaşa göre boy, yaşa göre kilo ölçümlerinin Olcay Neyzi persantil eğrilerine göre 3-97 persantil dışında olması
- 3- Genetik, metabolik, karaciğer, konjenital, kardiyovasküler, renal, solunumsal veya diğer sistemlerde herhangi bir kronik hastalığı veya şüphesi olması
- 4- Herhangi bir nedenle ilaç kullanıyor olması
- 5- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmemesi

5- Son 3 ay içinde D vitamini takviyesi almış olması

Antropometrik ölçümlerin ve Fizik Muayenenin Yapılması

Çalışmaya alınan 3 yaş altındaki çocuklar esnek olmayan ve sabit başlıklı bir tahta metre ile yatarak 3 yaşın üstündekiler ise Densi marka stadiometre ile ayakta, ayakkabısız olarak usulüne uygun olarak eğitimli personel tarafından ölçüldü. Ölçüm anında ayakta ölçülen katılımcıların ellerinin yanda olması ve oksipital bölge, sırt, gluteus maksimus, topuklarının ölçümün yapıldığı platformda arka kısma temas etmesine dikkat edildi. Bu pozisyonda başın üst noktasından alınan ölçü boy uzunluğu olarak kabul edildi. Uzunluk birimi olarak santimetre (cm) kullanıldı. Tartılar ise hafif giysiler ile ayakkabısız olarak kalibrasyonu yapılmış Densi marka tartı aletinde alındı. Tartı birimi olarak kilogram (kg) kullanıldı. Ölçümlerin tamamı Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için hazırladıkları yaş ve cinsiyete göre değişen büyüme çizelgelerine işaretlendi. Daha sonra katılımcıların ayrıntılı anamnezleri, kronik veya akut hastalığı, kullandığı ilaçları, beslenme öyküsü ve aile öykünü içerecek şekilde alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.

Kan numunelerinin alınması ve örneklerin çalışılması

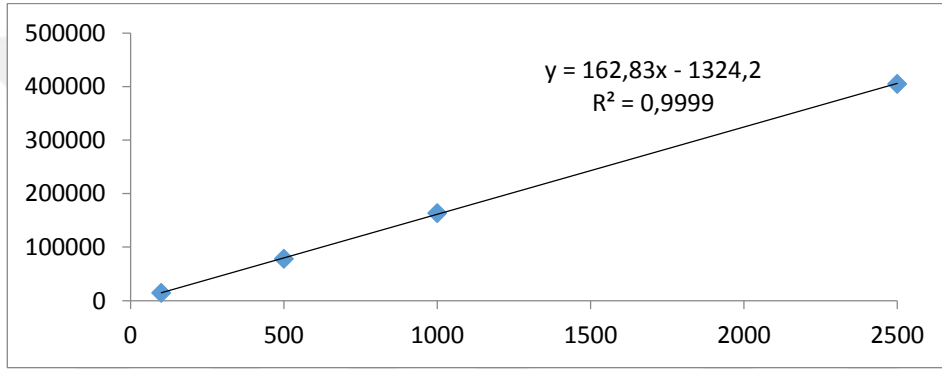
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların muayenesi sonucu gerekli görülen testler çalışılmak üzere vakumlu jelli düz tüplere venöz kan örnekleri alındı. Çalışma amaçlı olarak hastalara ek girişim yapılmadı. Alınan kanlar, pıhtılaşması beklendikten sonra 1500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Hazırlanan bu numuneler Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldıktan sonra aynı gün içerisinde atık serum örneklerinin her biri ikişer ependorfa alınıp -20 °C derecede donduruldu. Daha sonra çalışılmak üzere örnekler Bozok Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarına soğuk zincir ortamında transfer edildi. Örnekler analiz süresine kadar -20 °C'de saklandı. Sonrasında örnekler çözündürülerek D-vitamini ve Fetuin-A düzeyleri çalışıldı.

D vitamini çalışılması

D vitamini analizlerinin tamamı üniversitemizin Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM) Mesleksi ve Çevresel Toksikoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. D vitamini analizi için Olkowski ve arkadaşlarının (170) yöntemi uygulandı. Örneklerin analiz öncesi ekstraksiyon işlemi uygulandı. Bunun için her bir örnekten 250 µL

alınarak 1: 3 (v/v) oranında asetonitrille çözdürüldü. Sonrasında numuneler 10 dakika 1500 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantları alınarak HPLC amber cam şişelerine yerleştirildi. HPLC analizi Shimadzu marka LC-20AT model cihazında yapıldı. Analiz için Inertsil C18 ODS-3 kolonu (5 um parçacık boyutu, 4.6 mm x 250 mm, Japonya) ve SPD-M20A fotodide aray (PDA) dedektörü (Shimadzu, Japonya) kullanıldı. Hareketli faz olarak 1.6 mL / dak akış hızında % 100 asetonitril ile yapıldı. Dalga boyu 264 nm olarak ayarlandı (170).

D vitamini ölçümleri için 5 noktalı kalibrasyon eğrisi kullanıldı. Kalibrasyon eğrisinin r^2 değeri 0,9999 olarak hesaplandı (şekil 1). Doğrulama için internal standart kullanıldı.



Şekil 1: D vitamini kalibrasyon eğrisi

Fetuin-A çalışılması

Kişilere çalışma için herhangi bir özel tedavi uygulanmadı. Fakat muayene ve tetkik sonuçlarına göre gerekli takip ve tedavileri yapıldı.

Fetuin-A analizi için Human (FETU-A) ELISA Kiti (SunRed, katalog no: 201-12-1387) kullanıldı. Fetuin-A analizlerinin tamamı üniversitemizin Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (BİLTEM) Mesleksi ve Çevresel Toksikoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

- 1) Öncelikle kit içerisinde çıkan çeşitli solventlerden karışımlar yapılarak istenilen standart ve ajanlar hazırlandı.
- 2) Standart örneklerinden 50 µL alındı ve mikrolakalara yerleştirildi. Üzerlerine 50 µL Streptavidin-HRP'den eklendi. Yine 40 µL serum örneklerinden alındı ve mikrolakalara yerleştirildi. Üzerlerine 10 µL FETU-A antibody ve sonrasında 50 µL Streptavidin-HRP'den

eklendi. Mikroplakalardaki kör (blank) bölümüne prosedür gereği FETU-A antibody eklenmedi.

3) Mikroplakalar inkübasyon için 37 °C’de 1 saat bekletildi.

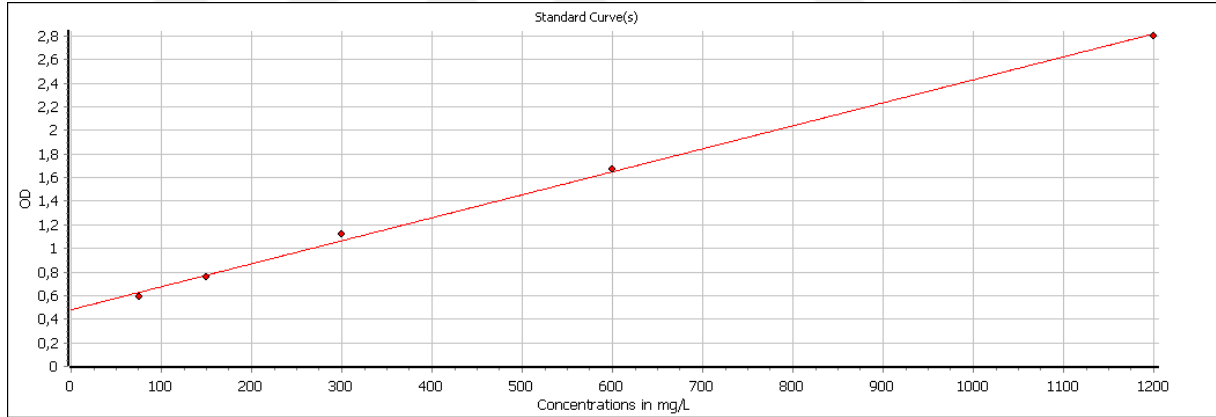
4) Mikroplakalar yıkama çözeltisi (Wash solution) ile 3 kez programlı mikropkaka yıkayıcısı ile yıkandı.

5) Her bir mikropkaka kutucuğuna önce 50 µL Chromogen Solution A, sonrasında 50 µL Chromogen Solution B eklendi ve örnekler karanlık ortamda 37 °C’de 10 dakika inkübe edildi.

6) Ardından her bir mikropkaka kutucuğuna 50 µL Stop Solution ilave edildi ve mikropkaka okunmak üzere ELISA cihazına (BMG LABTECH marka ClarioStar model) yerleştirildi.

7) Dalga boyu 450 nm’ye ayarlandı.

8) Fetuin-A ölçümleri için 5 noktali kalibrasyon eğrisi kullanıldı. Kalibrasyon eğrisinin r^2 değeri 0,9994 olarak hesaplandı (Şekil 2). Doğrulama için kitle birlikte gelen kontrol numunesi kullanıldı.



Şekil 2: Fetuin-A kalibrasyon eğrisi

9) Linear Regression hesaplaması yapılarak Fetuin-A sonuçları elde edildi.

Kişilere çalışma için herhangi bir özel tedavi uygulanmadı. Fakat muayene ve tetkik sonuçlarına göre gerekli takip ve tedavileri yapıldı.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), *medyan* (M), birinci çeyreklik (Q_1) ve üçüncü çeyreklik (Q_3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi, İki'den fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis analizi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiye 2×2 ve $r \times c$ tablolarında Pearson kare testi ile bakıldı. $r \times c$ tablolarında Pearson kare testi sonucunun önemli bulunması durumunda alt analiz olarak Bonferroni düzeltmeli iki oran z testi kullanıldı. Bağımlı kategorik değişken (çalışma kontrol) üzerine etkili faktörlerin belirlenmesinde ikili (binary) lojistik analizinin geriye doğru elemeli Wald yöntemi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Büyüme geriliği olan (çalışma grubu) grubu için antropometrik ölçümlere göre başlangıçta 58 katılımcı belirlendi. Daha sonra bu katılımcıların birinde prematürite, birinde sendromik hastalık, birinde veri eksikliği olması ve beşinde yapılan tetkikleri sonucu akut hastalığı olduğu anlaşılması sonucunda bu hastalar çalışmadan dışlandı. Sekiz hasta dışlanarak çalışma grubuna toplam 50 katılımcı dahil edildi. Sağlıklı kontrol grubu için ise çalışmaya dahil edilebilecek anamnezi olan 57 hastaya bilgi verilip bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra iki vaka uzun boylu (>97 persantil), 1 vaka obez ve 4 vakada akut hastalık bulguları olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Yedi vaka dışlanarak kontrol grubuna toplam 50 çocuk dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özellikleri Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Cinsiyet	Çalışma oyun Grubu (n)	Çalışma Okul Grubu (n)	Kontrol Oyun Grubu (n)	Kontrol Okul Grubu (n)
Kız	9	7	13	9
Erkek	26	8	16	12
Toplam sayı (%)	35 (%70)	15 (%30)	29 (%58)	21 (%42)

Tablo 2: Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet	Gruplar		P
	Sağlıklı Grup n (%)	Çalışma Grubu n (%)	
Erkek	28 (56,0)	34 (68,0)	0,303
Kız	22 (44,0)	16 (32,0)	
Okul çağı	21 (42,0)	15 (30,0)	0,298
Oyun çağı	29 (58,0)	35 (70,0)	
Yaş (yıl)	5,5 (3,0-8,3)	5,0 (2,0-8,0)	0,289
Fetuin-A (mg/L)	1132,14 (793,31-1265,95)	1240,11 (920,97-1317,85)	0,035
D Vitamini (ng/mL)	19,63 (15,52-27,53)	16,53 (13,17-19,49)	0,010

Çalışmada yaş, yaş grubu ve cinsiyet dağılımları açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (Tablo 2). Fetuin-A değerleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,035$). D vitamini kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur ($p=0,01$) Tablo 2

Tablo 3: Kilo persantili dağılımı

Kilo persantil	Gruplar	
	Kontrol <i>n</i> (%)	Çalışma <i>n</i> (%)
<3p	0 (0,0)	33 (66,0)
3-10p	4 (8,0)	6 (12,0)
10-25p	19 (38,0)	6 (12,0)
25-50p	14 (28,0)	5 (10,0)
50-75p	5 (10,0)	0 (0,0)
75-90p	6 (12,0)	0 (0,0)
90-97p	2 (4,0)	0 (0,0)
Toplam	50 (100)	50 (100)

Tablo 4: Boy persantili dağılımı

Boy persantil	Gruplar	
	Kontrol <i>n</i> (%)	Çalışma <i>n</i> (%)
<3p	0 (0,0)	32 (64,0)
3-10p	2 (4,0)	5 (10,0)
10-25p	13 (26,0)	9 (18,0)
25-50p	12 (24,0)	2 (4,0)
50-75p	11 (22,0)	2 (4,0)
75-90p	12 (24,0)	0 (0,0)
Toplam	50 (100)	50 (100)

Çocukların kilosuna göre persantil değerlendirilmesi yapıldığında, kontrol grubundakilerin %38'i 10-25 persantil arasında %28'i 25-50 persantil arasında bulunurken, çalışma grubundaki hastaların %66'sı 3 persantil altındaydı. Boy uzunluğuna göre persantil değerlendirilmesi yapıldığında, kontrol grubundakilerin %26'sı 10-25 persantil arasında %24'ü 25-50 persantil arasında bulunurken, çalışma grubundaki hastaların %64'ü 3 persantil altındaydı.

Boya göre kilo hesaplaması yapıldığında 5 hastanın kilosunun 3 persantil atında kaldığı saptandı. Bir hastanın kilosu 97 persantil üstündeydi. Kısa hastaların boya göre kilolarına bakıldığında kısa olup kilosu 3 persantil altında olan hasta yoktu.

Çalışma grubundaki kişiler antropometrik ölçümlerine ve cinsiyete göre gruplandırılarak kilosu 3 persantil altında olanlar zayıf, boyu 3 persantil altında olanlar kısa, hem zayıf hem de kısa olanlar zayıf+kısa olanlar olmak üzere gruplandırılmıştır (Tablo:5)

Tablo 5: Çalışma grubundaki çocukların antropometrik ölçümlerine ve yaş gruplarına göre gruplandırılması

	Yaş Grupları		<i>P</i>
	Okul <i>n</i> (%)	Oyun <i>n</i> (%)	
Zayıflık Durumu			
Normal	6 (40,0)	11 (31,4)	0,746
Zayıf	9 (60,0)	24 (68,6)	
Kısalık Durumu			
Normal	4 (26,7)	14 (40,0)	0,523
Kısa	11 (73,3)	21 (60,0)	
Zayıf ve kısalık			
Normal	9 (60,0)	23 (65,7)	0,754
Zayıf ve kısa	6 (40,0)	12 (34,3)	

Çalışma grubundaki oyun ve okul grupları arasında zayıflık ve kısalık durumları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$)

Çalışma grubundaki erkeklerin %55,9'u kısa, %64,7'si zayıf, %20,6'sı hem kısa hem zayıftı. Kızların %81,25'ü kısa, %68,75'i zayıf, %50'si hem zayıf hem kısaydı. Çalışma oyun grubundaki çocukların %68,6'sı zayıf, %60'ı kısa, %34,3'ü hem kısa hem zayıftı. Çalışma okul grubundaki çocukların %60'ı zayıf, %73,3'i kısa, %40'ı hem kısa hem zayıftı.

Çalışma grubundaki hastalar cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında boy ve kilo persantilleri açısından benzer bulundular ($p>0,05$).

Çalışma grubunda ve kontrol grubunda kalsiyum, fosfor ve ALP değerleri normal aralıktaydı. (Sırasıyla Kalsiyum ortalama:9,8 mg/dL fosfor ortalama:4,6 mg/dL ALP ortalama:163,1 IU/L; Kalsiyum ortalama:10,8 mg/dL fosfor ortalama:4,1 mg/dL ALP ortalama:175,1 IU/L)

Çalışma ve kontrol gruplarında D vitamini ve Fetuin-A değerleri, cinsiyete göre karşılaştırıldığında benzer bulundu (Tablo 6). Kontrol ve çalışma grupları Fetuin-A ve D vitamini açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında fark bulundu (Tablo 2).

Tablo 6: Cinsiyete göre D vitamini ve fetuin-A değerleri

	Cinsiyet		P
	Erkek n=62 M(Q ₁ -Q ₃)	Kız n=38 M(Q ₁ -Q ₃)	
Fetuin-A (mg/L)	1218,21 (881,19-1311,06)	1195,20 (824,11-1273,53)	0,233
D Vitamini (ng/mL)	17,69 (14,21-23,41)	16,58 (12,86-22,19)	0,280

Tüm katılımcıların %18'inde D vitamini eksikliği, % 49'unda D vitamini yetersizliği saptandı, çalışma grubunda ise %22'sinde D vitamini eksikliği, % 58'inde D vitamini yetersizliği saptandı.

D vitamini eksiklik seviyesine göre gruplandırma yapıldığında gruplara göre fetuin-A değerlerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7)

Tablo 7: D vitamini eksikliğine göre fetuin-A değerleri

	D Vitamini Eksikliği			P
	Eksiklik (n=18) M (Q ₁ -Q ₃)	Yetersizlik (n=49) M (Q ₁ -Q ₃)	Yeterli (n=33) M (Q ₁ -Q ₃)	
Fetuin-A (mg/L)	1213,53 (768,17-1262,91)	1199,72 (829,23-1311,25)	1219,59 (1015,85-1297,47)	0,433

Kontrol ve çalışma grubunda D vitamini seviyelerine göre gruplandırma yapıldığında gruplara göre fetuin-A değerlerinde farklılık bulunmamıştır (sırasıyla p=0,823, p=0,067).

Tablo 8: Gruplara göre D vitamini fetuin-A ilişkisi

	Tüm Grup	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu
	Fetuin-A	Fetuin-A	Fetuin-A
D Vitamini <i>rho</i>	0,101	0,005	0,366
<i>p</i>	0,315	0,973	0,009

Sadece çalışma grubunda fetuin-A ile D vitamini arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki bulunmaktadır (Tablo 8).

Tablo 9: İkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Hasta grubu: Çalışma grubu)

	<i>Odds Oranı</i>	%95 <i>Güven Aralığı</i>	<i>P</i>
D Vitamini	0,934	0,882-0,990	0,021

İleri istatistik analiz yapıldığında D vitamini değeri bir birim arttıkça hastalığa yakalanma riski 1,071 (1/0,934) kat azalmaktadır. Fetuin-A ile böyle bir ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 10: Gruplara göre D vitamini ve fetuin-A seviyeleri

	Kontrol Okul <i>n</i> =21 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Çalışma Okul <i>n</i> =15 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Kontrol Oyun <i>n</i> =29 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Çalışma Oyun <i>n</i> =35 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>P</i>
Fetuin-A (mg/L)	831,52 (724,56-1043,40) ^a	839,94 (660,60-1235,24) ^a	1227,03 (1114,32-1274,19) ^b	1301,17 (1190,67-1334,28) ^b	<0,001
D Vitamini (ng/mL)	18,62 (15,79-29,22) ^a	14,13 (11,59-16,54) ^b	20,30 (13,70-24,78) ^a	17,44 (14,25-22,25) ^{ab}	0,005

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar benzerdir.

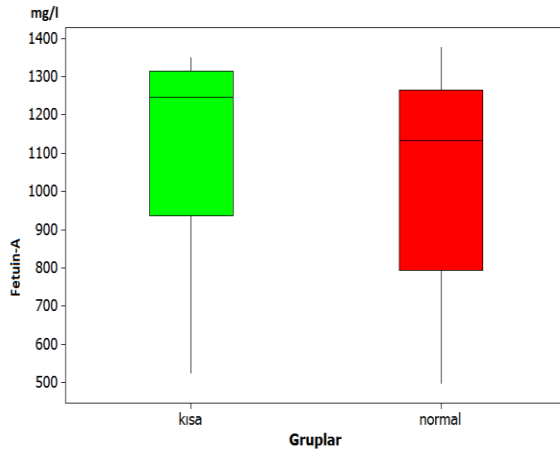
Fetuin-A okul gruplarında oyun gruplarına göre daha düşük bulundu ($p<0,001$). Çalışma okul grubunda D vitamini diğer gruplara göre daha düşük bulundu ($p=0,005$). Diğer gruplarda D vitamini yönünden istatistiksel farklılık görülmemiştir.

Zayıflık ve kısalık durumuna göre D vitamini ve fetuin-A seviyeleri Tablo 11 de gösterilmiştir.

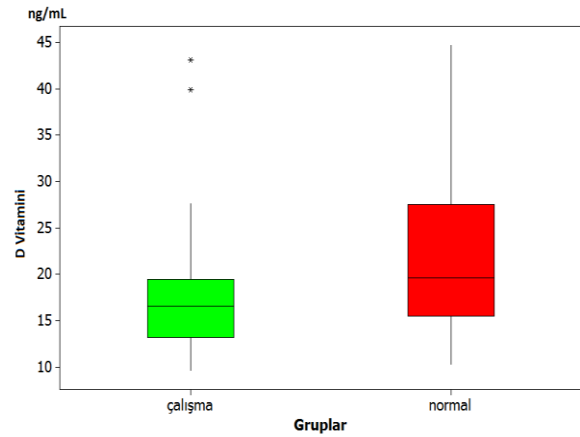
Tablo 11: Zayıflık-kısalık durumuna göre D vitamini ve fetuin-A seviyeleri

	Normal $n=50$ $M(Q_1-Q_3)$	Zayıflık Durumu	P	Kısalık Durumu	P	Zayıf-Kısalık Durumu	P
		$n=33$ $M(Q_1-Q_3)$		$n=32$ $M(Q_1-Q_3)$		$n=18$ $M(Q_1-Q_3)$	
Fetuin-A (mg/L)	1132,14 (793,30-1265,95)	1231,09 (909,26-1321,55)	0,064	1245,59 (935,68-1315,18)	0,043	1259,75 (920,97-1317,35)	0,077
D Vitamini (ng/mL)	19,63 (15,52-27,53)	16,92 (13,16-19,49)	0,036	16,25 (12,28-18,15)	0,011	16,76 (12,87-18,54)	0,064

Zayıfların D vitamini değerleri normallere göre daha düşüktür. Fetuin değerleri kısa grupta daha yüksek, D vitamini değerleri normal grupta daha yüksektir.



Şekil 3: Kısa ve kontrol grubunda fetuin-A dağılımı



Şekil 4: Kısa ve kontrol grubunda D vitamini dağılımı

Tablo 12: Yaş grubu ve zayıflığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

	Okul Normal <i>n</i> =21 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Okul Zayıf <i>n</i> =9 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Normal <i>n</i> =29 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Zayıf <i>n</i> =24 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>P</i>
Fetuin (mg/L)	831,52 (724,56-1043,40) ^a	885,85 (698,78-1214,08) ^a	1227,03 (1114,32-1274,19) ^b	1292,44 (1174,90-1334,43) ^b	<0,001
D Vitamini (ng/mL)	18,62 (15,79-29,22)	14,24 (12,97-16,73)	20,30 (13,70-24,78)	17,75 (13,16-20,58)	0,084

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar benzerdir.

Oyun ve okul gruplarında fetuin-A değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklıdır.

Tablo 13: Yaş grubu ve kısalığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

	Okul Normal <i>n</i> =21 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Okul Kısa <i>n</i> =11 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Normal <i>n</i> =29 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Kısa <i>n</i> =21 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>P</i>
Fetuin (mg/mL)	831,52 (724,56-1043,40) ^a	885,85 (768,92-1244,47) ^a	1227,03 (1114,32-1274,19) ^b	1296,19 (1201,26-1336,23) ^b	<0,001
D Vitamini (ng/mL)	18,62 (15,79-29,22) ^a	13,95 (11,59-16,63) ^b	20,30 (13,70-24,78) ^a	16,94 (13,73-22,27) ^{ab}	0,019

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar benzerdir.

Oyun grubu fetuin-A değerleri okul gruplarına göre daha yüksektir. D vitamini değerleri okul kısa grubunda, okul normal ile oyun normallere göre daha düşüktür.

Tablo 14: Yaş grubu ve zayıflık+kısalığa göre fetuin-A ve D vitamini düzeyleri

	Okul Normal <i>n</i> =21 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Okul Zayıf/kısa <i>n</i> =6 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Normal <i>n</i> =29 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	Oyun Zayıf/kısa <i>n</i> =12 <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	<i>P</i>
Fetuin (mg/L)	831,52 (724,56-1043,40) ^a	909,26 (785,36-1252,36) ^a	1227,03 (1114,32-1274,19) ^b	1292,44 (1185,73-1337,10) ^b	<0,001
D Vitamini (ng/mL)	18,62 (15,79-29,22)	15,33 (13,46-17,09)	20,03 (13,70-24,78)	17,19 (12,20-23,32)	0,237

a, b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar benzerdir.

Oyun grubu fetuin-A değerleri okul gruplarına göre daha yüksektir.

TARTIŞMA

Büyüme geriliği çocukluk çağının ciddi problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Birçok faktör büyüme geriliğine sebep olsa da beslenme yetersizliği ve nütrisyonel faktörler ön plandadır (1). Büyüme geriliği tanımı zayıflığı, kısalığı ve büyümede duraksamayı içermektedir (10). Çocuklarda bodurluk 1990'da% 40 iken, 2011'de% 26'ya ve zayıflık 1990'da% 25'e, 2015'te% 16'ya düşmüştür (171). Büyüme geriliğinin ileri dönemde neden olabileceği komplikasyonlar nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Ankara'da bir sağlık ocağı bölgesinde iki farklı ilköğretim okulunda 7-15 yaş arasındaki toplam 392 çocukta yapılan bir çalışmada öğrencilerin yaşa göre boy uzunluğu değerlendirildiğinde %12.8'i bodur; boya göre ağırlık ölçüldüğünde %3.1'i zayıf, %5.1'i şişman olarak saptanmıştır (172). Sivas'ta 11-14 yaş arasında 2701 çocukta yapılan bir başka çalışma da ise zayıflık sıklığı %7.6 (<5 persantil) olarak saptanmıştır (173).

Türkiye'de okul çağı çocuklarında büyümenin izlenmesi projesinde (TOÇBİ) toplam 11387 çocuk arasında cinsiyete göre değerlendirme yapıldığında ise kızlarda (%9.2) zayıf olma durumunun erkeklerden (%6.6) daha fazla olduğu belirlenmiştir. Türkiye genelindeki çocukların %7.9'unun zayıf, % 1.3'ünün ise çok zayıf olduğu saptanmıştır (59).

Bu çalışmada zayıflık ve kısalık prevalansı değerlendirilmemekle beraber, büyüme geriliğinin erkeklerde daha fazla olduğu ve çalışma grubunda zayıf sayısının kısa sayısından fazla olduğu görüldü. Büyüme geriliği ile başvuran hastaların çoğunluğu oyun grubunda yer alıyordu. Ancak okul çağında kısa kalma oranı oyun çağına göre daha fazlaydı. Bu gözleme rağmen oyun ve okul grupları arasında kısalık ve zayıflık ilişkisi bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışma grubunda cinsiyete veya yaş grubuna göre kilo ve boy persantilleri dağılımları istatistiksel farklılık göstermedi ($p>0,05$)

Manisa'da ilköğretim çağındaki çocuklar arasında yapılan bir çalışmada çocukların %4.12'si düşük kilolu, %7.46'sı bodur olarak saptanmıştır. Bodur çocukların beden kitle indeksi Z-skoru ile vücut ağırlığı Z-skoru ortalamaları, bodur olmayan çocuklarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmasına rağmen, boya göre ağırlık ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (174). Bu çalışmada da benzer olarak yaşa göre kısa olan çocuklarda boya göre ağırlık değerlendirildiğinde 3 persantil altında kilosu olan yoktu. Bu durum çalışmaya katılan hastalarda kronik beslenme yetersizliğine bağlandı.

Daha önce yapılan çalışmalarda çocuklarda fetuin-A seviyeleri Van Summeran ve arkadaşları (175) tarafından 6-18 yaş arası çocuklarda $0,52 \pm 0,009$ mg/mL, Marhaug ve arkadaşları (26) tarafından 5-12 yaş arası çocuklarda $0,3(0,21-0,52)$ mg/mL Abioudun ve arkadaşları (176) ise 23±10 ay arası çocuklarda $0,82 \pm 0,15$ mg/mL arasında saptanmıştır. Bu çalışmada sağlıklı [1132,14 (793,31-1265,95)] mg/L ve büyüme geriliği olan [1240,11 (920,97-1317,85)] mg/L aralığında bulundu, her iki grupta da fetuin-A düzeyi erişkinlerde ve bazı çocuk çalışmalarında bildirilen seviyelerden daha yüksek saptandı (26, 33, 94, 104, 175, 177-181). Literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde cinsiyetler arasında fark bulunamadı (94, 180, 182, 183). Bu yüksek seviyelerin nedenini tam olarak açıklanamasa da ırk, coğrafya veya çevresel faktörler ile ilgili olabileceği düşünüldü. Almanya’da yapılan bir çalışmada fetuin-A’nın kilo, pubertal aşama ve yaştan bağımsız olduğu bulunmuştur (98). Fetuin-A düzeyini ölçen, 9 gün ile 18 yaş arasında 246 sağlıklı çocuk arasında yapılan başka bir çalışmada fetuin-A konsantrasyonunun yaş ve cinsiyetten bağımsız olduğu saptanmıştır (94). Juvenil dermatomyozit olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan çalışmada, çocuk ve ergenlerde fetuin-A düzeyinin yetişkinlerden düşük olduğu saptanmış, yaşla birlikte arttığı görülmüştür (26). Farklı bazı çalışmalar ise yaşla birlikte hafif bir artış olduğunu (26, 180), bazıları ise yaş ile azaldığını göstermişlerdir (184-186). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda bu çalışmada fetuin-A seviyeleriyle cinsiyet ve kilo ilişkisiz bulundu. Hastalar büyüme evrelerine göre oyun çağı ve okul çağı olarak sınıflandırıldığında büyümenin daha yavaş olduğu okul döneminde fetuin-A seviyelerinin oyun çağındaki çocuklara göre daha düşük düzeyde olduğunu gözlemledik ($p < 0,001$) Ancak bu çalışmaların çoğunluğu ek hastalığı olan kişilerde yapılmış çalışmalardır. Bu yönü ile değerlendirildiğinde büyüme ihtiyacı ile ilgili karşılaştırma yapılan bir çalışmaya rastlayamadık ve çalışmalarda yaşla ilgili olarak bulunan bu değişken veriler Fetuin-A salınımının birden fazla faktörden etkilendiğini ve sabit bir salınım hızı olmadığını düşündürmektedir.

Fetuin-A, fetal sıgır serumunda, fetal kanda ve dokularda bol miktarda bulunur bu durum fetuin-A’nın organ gelişimi sırasında daha genel bir rol oynayabileceği düşündürür (81, 187). Yapılan prospektif bir çalışmada preterm, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, süt çocukları, okul çocukları ve adolosanları değerlendirildiğinde en yüksek fetuin-A değerleri en yüksek 24-30 gebelik haftasında doğan pretermelerde ölçülmüştür. Daha sonra fetuin-A değerlerinin azalarak yetişkin düzeylerine ulaştığı ve bu azalmanın kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş ile bağlantılı olduğu görülmüştür (95). Farklı çalışmalarda da yüksek

prenatal serum fetuin-A'dan sonra yaşla birlikte azalma bildirilmiştir (184, 185). Bu veriler Fetuin-A'nın büyüme ihtiyacı olan organizmalarda yüksek olduğunu ve konsantrasyonlarının biyolojik yaşa bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, yoğun doku oluşumu ve remodellingin yüksek olduğu dönemlerde yüksek fetuin-A seviyelerinin gerekli olduğunu ve büyümeyi teşvik ettiğini varsaymak mantıklıdır (95). Çalışmamızda boy kısalığı olan çocuklarda serum fetuin-A miktarı sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptandı ($p= 0,035$). Serum fetuin-A düzeyindeki bu yüksekliğin büyüme ihtiyacı ile ilgili olabileceği düşünüldü. Çalışma grubumuzdaki boyu kısa çocuklar yaşlıları ile karşılaştırıldıklarında yaşa uygun büyümeyi yapamadıkları ve henüz kronolojik yaşlarına uygun büyümeyi tamamlayamadıkları unutulmamalıdır. Bu düşüncenin bir sonucu olarak henüz büyümesini tamamlamamış çocuğun biyolojik yaşının kronolojik yaşından daha geri olduğu dönemlerde veya büyümenin yakalanmasını gerektiren zamanlarda (prematürlerin yaptığı yakalama büyümesi gibi) fetuin-A düzeyinin artması beklenmelidir. Büyüme ihtiyacı azaldığında yani çocuk kronolojik yaşının özelliklerine ulaştığında serum fetuin-A değerleri azalarak yaşa uygun stabil bir seviyeye ulaşmalıdır. Shroff ve arkadaşlarının (180) çalışması bu çalışma ile uyumlu olarak 12- 18 yaş arasında olan sağlıklı çocukların akranlarına göre 50. persantilden uzun olanlarında fetuin-A'nın, diğerlerine göre daha az olduğunu göstermiştir.

Fetuin-Anın kemik dışındaki görevleri düşünüldüğünde vücutta her zaman belli bir oranda sabit kalması gerekmektedir. İntravasküler kalsifikasyonu inhibe etmenin yanında kemik mineral dansitesi (KMD) ile ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır (29, 92). Ancak KMD ile fetuin-A ilişkisi tam açıklanamamıştır ve birbiriyle çelişkili çalışmalar mevcuttur (91, 92, 188). Topsakal ve arkadaşlarının (189) yaptığı 37 akromegeli hastası 30 sağlıklı katılımcının olduğu çalışmada Fetuin-A düzeyinin akromegalik hastalarda hastalarda istatistiksel olarak çok yüksek ve anlamlı saptanmıştır, IGF-1 düzeyi fetuin-A düzeyi ile korele bulunmuştur. Bu çalışma fetuin-A'nın büyümeyi arttırdığını desteklemektedir ve epifiz plağı kapandıktan sonra herhangi bir nedenle artmış olmasının patolojik büyüme ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) olan yenidoğanlarda fetuin-A'nın hatalı glikozilasyonu olduğu görülmüştür (190). Bununla birlikte, total fetuin-A konsantrasyonları, sağlıklı ve büyüme kısıtlılığı olan term yenidoğanlarda benzer olarak saptanmıştır (191). Bu veriler prematüre doğan bebeklerde fetuinin fazla bulunması ile beraber analiz edildiğinde uygun büyüme için fetuin-A varlığının yeterli olmayıp aynı

zamanda yapısının ve reseptör ilişkilerinin normal olması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kısa boylu katılımcılarda fetuin-A yüksek bulma nedenimiz fetuin-A yapısının normal olmayışı olabilir. Ancak bu çalışmada fetuin-A yapısı çalışılmadığından dolayı bunun anlaşılması mümkün olmamıştır. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hausler ve arkadaşların (95) yaptıkları çalışmada fetuin-A serum konsantrasyonlarının intrauterin hayattan sonra yetişkin düzeylerine düşüşü ve erken bebeklikten erişkinlik dönemine kadar benzer düşük fetuin-A konsantrasyonlarının bulunmasının, fetuin-A sentezinde azalma ile ilişkili olmadığı aksine kalsiyuma afinitesi olan fetuin-A'nın mineral şaperonu olarak gerekli olduğu ve bir hayvan modelinde gösterildiği gibi aktif iskelet mineralizasyonu sırasında fetuin-A'nın tüketilerek kemikte biriktiği öne sürülmüştür (192). Fetuin-A'nın kemikte birikmesi, kalsiyuma nispeten yüksek bir afinitesini ortaya koymaktadır ki bu, kemik oluşumunda veya yeniden şekillenmesinde temel bir etkisi olduğunu göstermektedir (192). Kısa boylu çocuklarda fetuin-A seviyesinin sağlıklı çocuklara göre yüksek seviyelerde bulunması kemikte biriktiği yönünde değerlendirilebilir. Sağlıklı çocuklarda kemik kitlesinin fazla oluşu ve fetuin-A'nın kemik yapımına katılmasının aksine, kısa boylu çocuklarda kemik kitlesinin yaşlılarına göre az olması nedeniyle fetuin-A'nın daha az kullanıldığı bu nedenle serum fetuin-A seviyelerinin daha yüksek olduğu varsayılabilir. Paget hastalığında fetuin-A azalırken osteogenezis imperfektada fetuin-A'nın artması fetuin-A tüketimi ile ilgili olabilirken daha önce tartışıldığı gibi büyüme ve mineralizasyon ihtiyacı ile ilgili de olabilir (193, 194). Fakat bu teori yaş ile fetuin-A düzeyinin giderek azalmasını açıklamasına rağmen fetuin-A salınımının nispeten sabit olduğu varsayımı üzerine kuruludur. Oysa fetuin-A ile femur KMD'si negatif ilişkili olduğunu bulan çalışmaların yanı sıra pozitif yönde ilişkili olduğunu bulan çalışmalar da vardır (91, 92, 188). Akromegali hastalarında artmış salınımı veya osteoporoz olan hastalarda fetuin-A seviyesindeki değişimleri fetuin-A'nın sabit salınım hızında olmadığını ve salınım hızının değişebileceğini göstermektedir (92, 189).

Fetuin-A'nın yaş ile arttığını gösteren çalışmalar fetuin-A'nın kemikte biriktiği için azaldığı düşüncesi ile çelişmektedir (192). Kardiyovasküler hastalık riski yaş ile artmaktadır (195, 196). Ancak Fetuin-A'nın daha genç yaşta daha düşük olması ve yaş ile artması bu bilgi ile de çelişmektedir. Çünkü düşük seviyedeki fetuin-A intravasküler

kalsifikasyon inhibisyon kapasitesini azaltacağından dolayı artmış kardiyovaskuler hastalık riskini arttıracaktır (109).

Çocukluk ve ergenlikte büyümenin sağlanabilmesi için uzun kemiklerin epifizindeki büyüme plağında kıkırdak hücrelerinin kalsifikasyona uğraması gerekir. Böylece epifizdeki kıkırdakın yerini kemik almış olur ve büyüme kademeli olarak gerçekleşir. Kıkırdak hücreleri farklı aşamalardan geçerek son halini alır ve mineralize olur. Büyümenin durmasından sonra ise kemikte yıkım ve yeniden sentez döngüsü hayat boyunca devam eder bu olaya remodelling ismi verilir. Hücre dışı sıvıdaki fosfat ve kalsiyum konsantrasyonu, kıkırdak hücrelerinde mineral depolanmasında önemli faktörlerden biridir. Vitamin D ve Parathormon (PTH) kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunu etkiler ve mineralizasyon üzerine etki eder. Kemik remodelling ile devamlı olarak kendini yeniler (10). İnsanda iskelet sistemi trabeküler ve kortikal kemiklerden oluşur. İki kemik türünün de sağlamlığının kemik dokusundaki bu yıkım ve yapım süreciyle yakından ilgisi vardır (197).

Fetuin-A eksikliği olan fareler üzerindeki çalışmalar, bu proteinin, minerallerin hücre dışı alandan taşınmasına aracılık ettiğini ve osteoblastik hücrelerde matriks mineralizasyon sürecini düzenlediğini öne sürmüştür (34). Genetik olarak fetuin-A geni defekte edilen farelerin doğumda iskelet sistemi normal olarak görülürken daha sonra büyüme plağında kondrositlerin olgunlaşmasının bozulduğu ve femurların 3 ile 18 ay arasında daha yavaş uzadığı saptanmıştır. Yetişkin hale gelen farelerde ise omurgada normal trabeküler kemik kütlesi izlenmiş ancak femurda kortikal kalınlık artmıştır. Uzun kemikler özellikle femur ciddi şekilde bodur kalmıştır. Kortikal kemiğin kemik bileşimi, mineral ve kollajen özellikleri, fetuin-A'nın yokluğundan etkilenmemiştir. Kemik mükemmel şekilde mineralize olmuştur. Buna ek olarak, kuvvetli bir fizyolojik mineralizasyon alanı olan büyüme plağı kıkırdak matriksinde fetuin-A'nın aşırı mineralizasyonun inhibitörü olduğunu desteklemiştir. Bu nedenle, büyüme plağındaki kondrositlerin, fetuin-A'nın yokluğunda patolojik kalsifiye olduğu ve bu nedenle kemik uzamasının bozulduğu görülmüştür. Bu bağlamda fetuin-A'nın en azından farelerde, uygun uzun kemik büyümesi için bir gereklilik olduğu savunulmuştur (42). Prematür büyüme plağı mineralizasyonu femur boyunda kısalıkla sonuçlanmıştır (90). Bu bilgiler kemiğe kalsiyum birikimi için fetuin-A'nın şart olmadığını ve fetuin-A olmasa dahi mineralizasyonun gerçekleştiğini, fetuin-A'nın mineralizasyondaki etkisinin daha çok boy üzerine olduğunu desteklemektedir. İn vitro olarak mineral oluşumunun hızlanması ve kollajen kalsifikasyonunu desteklemek için

fetuin-A'nın artmasının gerektiğini savunan çalışmaların yanı sıra tersine, kemik büyümesi için fetuin-A'nın prokalsifik ortama katkı sağlaması açısından düşük olması gerektiğini savunan çalışmalar da vardır (26, 105). Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalara göre, serum fetuin-A ve kemik mineral yoğunluğu (KMD) arasında korelasyon olduğu bulunmuştur (42, 105). Fetuin-A'nın femur ve vertebra KMD ilişkisini inceleyen bir çalışmada femur bölgelerinde KMD ile ilişkili olduğu fakat lomber vertebralardaki KMD ile korelasyonu olmadığı gösterilmiştir (188). Fetuin-A ve KMD arasında negatif bir ilişki olduğunu gösteren çalışmadaki farklılığı açıklayabilecek farklılıklardan biri, çalışma popülasyonunun nispeten genç olmasıdır (188). Görülmektedir ki fetuin-A, altta yatan temeli tam açık olmayan iki fazlı bir yanıtı sahiptir.

Mathew ve arkadaşlarının (40) farelerde fetuin-A gen ablasyonu yaparak fetuin-A'nın tam eksikliğine neden oldukları çalışmada farelerin yağlı beslenmeye rağmen kilo almadığı görülmüştür. Bu çalışma nedeniyle Fetuin-A eksik kişilerde zayıflık beklenebilir ancak insanlarda fetuin-A'nın tam eksikliği gösterilememiştir. Artmış fetuin-A seviyesi obezite ile ilişkilendirilmiştir (37-39). Reinehr ve Roth (17) 36 obez 14 normal kilolu çocuk arasında yaptıkları çalışmada obez çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında serum fetuin-A seviyesi arasında anlamlı fark görmezken obez olup önemli derecede kilo kaybı olanlarda fetuin-A seviyesinin anlamlı derecede azaldığını gözlemlemişlerdir (98). Diyabet hastası olmayan 2164 hastada fetuin-A ve beden kitle indeksi ile bel çevresi arasında negatif ilişki gösterilmiştir (198) Almanya'da yapılan çalışmada normal kilolu çocuk, ergenlerdeki sağlıklı popülasyonda ve farklı bazı çalışmalarda, fetuin-A serum konsantrasyonu ile BMI-SDS arasında bir ilişki görülmemiştir (94, 111). Enfekte ve malnutrisyonu olan çocuklarda düşük serum fetuin-A bildirilmiştir (176). Bu çelişkili veriler göstermektedir ki fetuin-A ile kilo ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bu çalışmada zayıf veya sağlıklı çocuklarda Fetuin-A ile kilonun ilişkili olmadığını saptadık ($p=0,064$). Fakat yapılan çalışmada katılımcıların ağır malnütrisyonu olmadığı unutulmamalıdır.

Rikets veya osteomalazinin klinik belirtileri olmadan D vitamininin laboratuvar değerlerinin düşük olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanır (199, 200). Bebekler ve adolesanlar, hızlı vücut büyümesi ve hızlı kemik büyümesine sekonder, kalsiyum ve fosfatın ihtiyaç / kullanımının artmasına bağlı olarak riketse yatkındır (201) D vitamini eksikliği ilk zamanlarda kısa dönemli etkiler gösterirken, uzun dönemde gerekli tedavi uygulanmadığında kronik sorunlara neden olabilir (202).

D vitamini eksikliği tüm dünyada özellikle çocuklar arasında bir sorundur (162, 203). D Vitamini eksikliği pandemi olarak kabul edilmektedir (202). Çin’de beş farklı şehirde 2173 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada D vitamini yeterliliği %5,4 bulunmuştur (204). Pakistan’da düşük gelirli 858 sağlıklı kişide ise D vitamini eksikliği %58,4 saptanmıştır (205). Andıran’ın (165)yaptığı çalışmada Türkiye’de %25 eksiklik, %15 yetersizlik, Meral ve arkadaşları (206) ise erişkin ve çocuklarda yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğini %43, ciddi D vitamini eksikliğini %28,5 saptamıştır.

Çalışmamızda tüm gruplardaki katılımcıların %18’inde D vitamini eksikliği, %49’unda D vitamini yetersizliği saptandı. Büyüme geriliği olan grupta 16,53 ng/mL (13,17-19,49) sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda 19,63 ng/mL(15,52-27,53) aralığında bulundu. Büyüme geriliği olan çocukların %22’sinde D vitamini eksikliği, %58’inde D vitamini yetersizliği saptandı.

D vitamini seviyeleri arasında cinsiyete göre farklılık görülmedi. Büyüme geriliği olan grupta D vitamini seviyesi sağlıklı çocuklardan anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,01). D vitamini seviyeleri hem zayıflarda (p=0,036) hem kısıalarda (p= 0,011) kontrol grubuna göre daha düşüktü.

İnflamatuar bağırsak hastalıklarını inceleyebilmek için IL-10 eksikliği oluşturularak farelerde yapılan bir çalışmada bir grup fare özellikle D vitamini eksikliği olacak şekilde yetiştirilmiştir. D vitamini eksikliği olan bu farelerin 9 haftalık iken daha az yemeğe başlayıp daha sonra hızla kilo kaybettikleri görülmüştür. D vitamini eksikliği olan kontrol grubu fareleri D vitamini yeterli IL-10 eksik farelere göre daha yavaş büyümüş fakat 12. haftada iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (207). D vitamini eksik grubun daha yavaş büyüdüğü fakat ek hastalığı olmadığında sonunda hedefe ulaştığı görülmektedir. İnsan üzerine bu bilgiyi birebir uyarlamak doğru olmasa da büyüme geriliği olan çocuk hastalarda D vitamini düzeyini daha düşük saptamış olmamız insanda da benzer bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Vücut kitle indeksi veya kilo ile D vitamini ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar olsa da insanlarda kilo ve D vitamin ile ilgili yapılan çalışmalar genelde obezite üzerine olup çocuklarda zayıflık ve D vitamini inceleyen çalışmalara rastlayamadık (208, 209). Obezitenin D vitamini yetersizliği ve eksikliği için risk oluşturduğu bildirilmektedir (146-148, 210-213). Ancak şu anki çalışmalar obezite ile D vitamini ilişkisini tam olarak açıklayamamaktadır (214, 215). D vitamini ve obezite birçok faktörden etkilendiği için ikisinin ilişkisinin açıklanması kolay değildir ve açıklanabilmesi

için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Obezite gibi malnütrisyonun da metabolik bir sorun olduğu düşünülmeli ve bu bağlamda ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Viljakainen ve arkadaşları (216) 400 IU vitamin D'nin günlük takviyesinin kalça KMD'sinde %2'lik artışa ve lomber omurga KMD'sinde % 3'lük artışa neden olduğunu göstermiştir. Fillandiya'da 10-12 yaş arası kız çocuklarda yapılan araştırmada 25(OH)D değeri 25 nmol/l altında olan grubun femoral kemik mineral yoğunluğu 25nmol/l üstünde olan gruba göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (209). Fillandiya'da 171 kız çocuğunda yapılan başka bir çalışmada 9-15 yaş arası, 25(OH)D değeri yüksek olanların lomber omurga ve femur başında ölçülen KMD değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (217). Cheng ve ark. (209) tarafından 10-12 yaş arası 193 kız çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği olan grupta KMD değerlerinin D vitamini eksikliği olmayan gruptan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmaların aksine, hem 4-8 yaş arası 96 çocukta hem de 6-10 yaş arası çocuklarda 1 ay boyunca 400 IU/gün D vitamini desteği verilerek yapılan çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile kemik mineralizasyonu arasında ilişki gösterilmemiştir (218, 219). KMD ile D vitamini ilişkisi halen net değildir. Böbrekte üretilen bir D vitamini metaboliti olan 24,25-(OH)₂ vitamin D3'ün, osteoid dokuda kalsiyum fosfat apatit kristallerinin çökmesini sağlayarak kanda kalsiyumu düşürdüğü düşünülmektedir (119). Bu mekanizma kemikte mineralizasyonu arttıracaktır ancak sadece kanda yeterli miktarda kalsiyum varlığında geçerlidir. Kalsiyum- fosfor seviyeleri normal olduğu takdirde D vitamini seviyeleri arttıkça kemikte mineralizasyonun artması beklenmektedir. Çalışmamızda hem büyüme geriliği olan hem sağlıklı çocuklarda ortalama kan kalsiyum seviyelerini normal sınırlarda saptadık. Yaşıtlarına göre kısa boylu çocuklarda D vitamini seviyelerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuş (p=0,011) olmamız bu görüşü desteklemektedir.

D vitamini seviyesinin en düşük olduğu grup büyüme geriliği olan okul çağındaki çocuklardı. Bu yaş grubunda, okul ve ev gibi kapalı mekanlarda geçen zamanın artması, bilgisayar, televizyon başında daha fazla zaman harcanması, yaşadığımız bölge nedeniyle kapalı giyim tarzının artması sonucu deride D vitamini sentezinin azalması D vitamini seviyelerinin düşmesine neden olabilir (24).

Kalsiyum ile olan ilişkileri ve kemik mineral dansitesi üzerine yapılan çalışmalar sonucu D vitamini ve fetuin A'nın kemikte mineralizasyon üzerine etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bu durum D vitamini ile fetuin-A'nın ilişkisinin olabileceğini göstermektedir. Hem D vitamini hem fetuin-A'nın insülin rezistansı etkileri olması ve obezite

ile ilişkili olması da bu görüşü desteklemektedir (37, 38). Literatürde ikisinin ilişkisini net olarak açıklayabilen çalışmalara rastlayamadık. D vitamininin fetuin-A ile ilişkisi ile ilgili olarak, D vitamini uygulamasının ile hayvan ve insanlarda fetuin-A'yı arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (110, 188, 220). Bununla birlikte, fetuin-A'ya karşı D vitamini ve kemik kütlesi üzerindeki olası etkileşimlerinin sonucu şu anda bilinmemektedir.

Kronik böbrek hastası 112 çocuk üzerinde yapılan araştırmada fetuin-A seviyeleri ile D vitamini seviyeleri arasında bağlantı saptanmamıştır. Aynı çalışmada kilo ile ilişkili yıllık kümülatif kalsitriol dozu ve kalsiyum ile fetuin-A arasında ilişki bulunmuştur. Bununla birlikte, kalsiyum, çoklu regresyon analizinin son modeline dahil edilmediğinden, serum kalsiyumun fetuin-A üzerinde sadece dolaylı, muhtemelen 25OHD üzerinden etki ettiği görülmüştür (111). Diyabetik nefropati ve koroner arter kalsifikasyonu olan diyaliz olmayan erişkinlerde 1,25 (OH) vitamin D düzeylerinin serum fetuin-A ile anlamlı derecede pozitif korele olduğu gösterilmiştir (114). Dahası, sekonder hiperparatiroidizmden muzdarip erişkin diyaliz hastalarında, kalsitriolün sadece PTH'yi baskılamak için değil aynı zamanda serum fetuin-A seviyelerini uyardığı gösterilmiştir (110). Wang ve arkadaşları (221) çalışmalarında paratiroidektomi sonrası fetuin-A arttığını ve Santos ve arkadaşları (222) ise D vitamininin ve fetuin-A'yı arttırdığını göstermişler. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır ve paratiroid hormon sekresyonu üzerindeki negatif düzenleyici etkisi ile kemik rezorpsiyonunu baskılamaktadır (138). Tetikleyici olaydan bağımsız olarak, kalsiyum homeostazisi üzerindeki etkisi, önemli bir kalsifikasyon inhibitörü olarak fetuin-A'yı gerektirir. Hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu önlemek ve kalsiyum şelasyonu için fetuin-A gereklidir. Vitamin D tedavisinin Fetuin-A üzerine olan etkisi kısmende olsa serum kalsiyum ile sağlanır (111). Nimitphong (188) fetuin-A'nın kemik kitlesi ile olan ilişkisinin DBP genotipine göre değiştiğini ve bu etkinin D vitamini durumundan bağımsız olduğunu göstermiştir. Ancak bu gözlem daha fazla onay gerektirmektedir. Çalışmada sağlıklı ve büyüme geriliği olan grupta kalsiyum ortalama değerleri normal bulundu. Büyüme geriliği olan çocuklarda D vitamini seviyelerine göre fetuin-A düzeyleri karşılaştırıldığında D vitamini yeterli grupta diğer iki gruba göre daha yüksek seviyelerde fetuin-A bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,067$) fakat anlamlılık seviyesine yakındı. Örnek sayısının artırılması halinde farkın anlamlı olacağı düşünülmektedir. Erişkinlerde yapılan bir araştırmada hemodiyaliz hastalarında ve kontrol grubunda D vitamini ile fetuin-A arasında ilişki bulunamamıştır (223). Çalışmada sadece çalışma grubunda fetuin-

A ile D vitamini arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir ilişki bulundu ($p=0,009$ $\rho:0,366$) sağlıklı grupta fetuin-A ile D vitamini arasında ilişki bulunmadı ($p=0,97$). Bu grubun yaşa uygun büyümesini tamamlayamamış çocuklar olduğu göz önünde tutulursa D vitaminin kalsiyum emilimini arttırması ve artan kalsiyumun kemiğe çökmesinin sağlanması için D vitaminine paralel fetuin-A'nın artması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla büyüme geriliği ve fetuin-A ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Büyüme geriliği olan hastalar ile sağlıklı hastalar karşılaştırıldığında D vitamini ve fetuin-A düzeyleri arasında ilişki bulundu fakat bu ilişkinin açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Büyüme geriliğinin erkeklerde daha fazla (%68) olduğu ve büyüme geriliği olanlarda zayıf sayısının (%66) kısa sayısından (%64) fazla olduğu bulundu.
- 2- Büyüme geriliği olan hastaların çoğunluğu oyun çağındaydı. Okul çağında kısa kalma oranı oyun çağına göre fazla bulundu. Bu gözleme rağmen okul ve oyun grupları arasında kısalık ve zayıflık ilişkisi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Büyüme geriliği olan çocuklarda yaş grubuna veya cinsiyete göre kilo ve boy persantilleri dağılımları istatistiksel farklılık göstermedi ($p>0,05$).
- 3- Erkek ve kızlar arasında fetuin-A ve D vitamini seviyeleri anlamlı değişiklik göstermedi (sırasıyla $p=0,23$ $p=0,28$).
- 4- D vitamini eksikliği %18, D vitamini yetersizliği %49 saptandı. Büyüme geriliği olanlarda ise %22 D vitamini eksikliği, %58 D vitamini yetersizliği vardı.
- 5- Büyüme geriliği olanlarda D vitamini seviyeleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulundu ($p=0,01$).
- 6- Kısa boylu hastalar ve zayıf hastalar ayrı ayrı D vitamini değişkeni açısından değerlendirilirse her iki grupta da D vitamini seviyeleri kontrol gruba göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,011$ $p=0,036$).
- 7- Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında en düşük D vitamini seviyeleri büyüme geriliği olan okul grubunda izlendi ($p=0,005$).
- 8- Lojistik regresyon analizinde D vitamini değeri bir birim arttıkça büyüme geriliği riskinin 1,071 kat azaldığı bulundu ($p=0,21$).
- 9- Kontrol grubunda fetuin-A 1132,14 (793,31-1265,95) mg/L ve büyüme geriliği olanlarda 1240,11 (920,97-1317,85) mg/L aralığında bulundu.
- 10- Fetuin-A düzeyleri büyüme geriliği olan grupta daha yüksek saptandı ($p=0,035$).
- 11- Fetuin-A değerleri çalışma ve kontrol grubundaki hastalarda karşılaştırıldığında yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında oyun çağında fetuin-A değerleri okul çağına göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$).
- 12- Kısa hastalarda fetuin-A değerleri kontrollere göre daha yüksekti ($p=0,043$). Zayıf hastalar ile kontroller arasında fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,064$).
- 13- D vitamini eksikliği, yetersizliği veya yeterliliğine göre fetuin-A değerleri değişim göstermedi ($p=0,067$).

14- Büyüme geriliği olan grupta D vitamini ve fetuin-A arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlendi ($\rho:0,366$ $p=0,009$) . Kontrol grubunda D vitamini ve fetuin-A düzeyleri ilişkisiz bulundu ($p=0,31$).

Büyüme geriliğinde fetuin-A ve D vitamini düzeylerini araştıran çalışmada fetuin-A'nın çocuklarda boy uzaması üzerine etkisi olduğu ve kilo ile ilişkisiz olduğu bulundu fakat hasta popülasyonunun küçüklüğü ve her yaş grubunun çalışılmamış olması nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. D vitamini ve fetuin-A arasındaki ilişkinin aydınlatılabilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir.

D vitamini yeterlilik oranı düşük bulunmuştur, çocuklara verilen D vitamini desteğinin süresinin uzatılması veya D vitamini sentezini arttıracak eylemler yönünden bilgi verilmesi düşünülmelidir.

ÖZET

Çocuklarda D Vitamini ve Fetuin-A'nın Büyüme Geriliği ve Boy Kısalığı Üzerine Etkisi

D vitamini eksikliği değişen yaşam tarzı nedeniyle Dünya ve Türkiye'de sık görülmektedir. Obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi önemli hastalıklarla ilişkisinin görülmesi D vitamini eksikliğini engellenmesini daha önemli hale getirmiştir. Fetuin-A karaciğerde üretilen bir glikoproteindir, kemik mineralizasyonu, insülin direnci, obezite, düz kaslarda kalsifikasyonun inhibisyonu üzerine etkilidir. Çalışmada D Vitamini ve fetuin-A'nın benzer mekanizmalar üzerinden etki gösterdiği düşünülerek, büyüme geriliği olanlarda iki maddenin ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

Çalışma 50 büyüme geriliği olan 50 sağlam çocukla yapıldı. Çocuklar yaşlarına göre oyun ve okul çağı olarak ayrıldı. Her çocuk boy ve kilosu ölçülerek persantil eğrilerine göre sınıflandırıldı. HPLC yöntemi ile D vitamini ve ELISA yöntemi ile fetuin-A değerleri çalışıldı.

D vitamini eksikliği %18, yetersizliği %49 saptandı. Büyüme geriliği olanlarda ise D vitamini yeterliliği %20'ydi. Kısa boylu hastalar ve zayıf hastalarda D vitamini seviyeleri kontrol gruba göre daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,011$ $p=0,036$). D vitamini değeri bir birim arttıkça büyüme geriliği riskinin 1,071 kat azaldığı bulundu ($p=0,21$). Büyüme geriliği olanlarda fetuin-A düzeyi daha yüksekti ($p=0,035$). Oyun çağında fetuin-A okul çağına göre daha yüksekti ($p<0,001$). Kısalarda fetuin-A değerleri kontrollere göre daha yüksekti ($p=0,043$). Zayıf hastalar ile kontroller arasında fetuin-A açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,064$). Büyüme geriliği olanlarda D vitamini ve fetuin-A arasında zayıf düzeyde korelasyon izlendi ($\rho:0,366$ $p=0,009$), kontrol grubunda ilişki yoktu ($p=0,31$).

Kısa çocuklarda fetuin-A daha yüksekti ve büyüme geriliği olanlarda D vitamini ve fetuin-A'nın pozitif yönde ilişkisi vardı. D vitamini büyüme geriliği olanlarda daha düşüktü.

Anahtar Kelimeler: Fetuin-A, D vitamini, büyüme geriliği, zayıf, kısa boy.

ABSTRACT

The effect of vitamin D and Fetuin-A on growth retardation and short stature in children

Vitamin D deficiency is common in the World and Turkey due to changing lifestyles. The association with autoimmune diseases such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases and important diseases such as cancer has made it important to prevent vitamin D deficiency. Fetuin-A is a glycoprotein produced in the liver and it is effective in the inhibition of bone mineralization, insulin resistance, obesity and calcification in smooth muscle. In the study conducted, it was aimed to investigate the relationship between the two substances in growth retardation, considering that Vitamin D and fetuin-A are acting through similar mechanisms.

The study was conducted with 50 healthy children with growth retardation. Children were divided according to their age preschool and middle childhood age. Each child was classified according to their percentile curves by measuring height and weight. Vitamin D levels were studied by HPLC method and fetuin-A levels were studied by ELISA method.

Vitamin D deficiency was detected as 18%, while inadequacy was found as 49%. Vitamin D adequacy was 20% in those with growth retardation. In short patients and underweight patients, vitamin D levels were found to be lower than control group (respectively $p=0,011$ $p=0,036$). As vitamin D value increased one unit, it was found that the risk of growth retardation decreased by 1,071 times ($p=0,21$). Fetuin-A levels were higher in those with growth retardation ($p=0,035$). In the preschool group, fetuin-A was higher than middle childhood ($p<0,001$). In short patients, fetuin-A levels were higher than control groups ($p=0,043$). There was no significant difference in fetuin-A levels between underweight patients and control groups ($p=0,064$). There was a poor correlation between vitamin D and fetuin-A levels in those with growth retardation ($\rho:0,366$ $p=0,009$) and there was no relation in control group ($p=0,31$).

Fetuin-A levels were higher in short children and there was a positive relationship between vitamin D and fetuin-A levels in those with growth retardation. Vitamin D levels were lower in those with growth retardation.

Keywords: Fetuin-A, vitamin D, growth retardation, underweight, short stature.

KAYNAKLAR

1. Park SG, Choi HN, Yang HR, Yim JE. Effects of zinc supplementation on catch-up growth in children with failure to thrive. *Nutrition research and practice*. 2017;11(6):487-91.
2. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(5 Suppl):S1-14.e6.
3. Nangia S, Tiwari S. Failure to thrive. *Indian journal of pediatrics*. 2013;80(7):585-9.
4. Çelik SB, Şahin F, Beyazova U, Can H. Sağlıklı çocuk izlem polikliniğinde çocukların büyüme durumu ve etkili etmenler. *Türk Pediatri Arşivi*. 2014;49:104-10.
5. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister G, First George E. *Nutrition, Endocrin system disorders; Rudolph pediatrics: 22. edition*. McGraw-Hill; 2013.
6. Cole SZ, Lanham JS. Failure to thrive: an update. *American family physician*. 2011;83(7):829-34.
7. Enstitüsü HÜNE. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. 2014.
8. Goh LH, How CH, Ng KH. Failure to thrive in babies and toddlers. *Singapore medical journal*. 2016;57(6):287-91.
9. McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *Studies on experimental rickets*. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(19):E8.
10. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. *nutrition, bone and joint disorders, children with special need; Nelson textbook of pediatrics e-book*: Elsevier Health Sciences; 2007.
11. Fuleihan GE-H, Vieth R, editors. *Vitamin D insufficiency and musculoskeletal health in children and adolescents*. International Congress Series; 2007: Elsevier.
12. Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(2):578-85.
13. Rasanen P, Hakko H, Jarvelin MR. Prenatal and perinatal risk factors for psychiatric diseases of early onset. Results are different if seasons are categorised differently. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7198):1622-3.
14. Misra M, Motil KJ, Drezner MK, Hoppin AG. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *UpToDate*. 2015.
15. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, Cooper C. Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(12):2673-84.
16. Alonso MA, Pallavicini ZF, Rodriguez J, Avello N, Martinez-Cambolor P, Santos F. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2015;30(2):327-32.
17. Palermo NE, Holick MF. Vitamin D, bone health, and other health benefits in pediatric patients. *Journal of pediatric rehabilitation medicine*. 2014;7(2):179-92.
18. Abdul Wahab A, Hammoudeh M, Allangawi M, Al-Khalaf F, Chandra P. Bone Mineral Density in Cystic Fibrosis Patients with the CFTR I1234V Mutation in a Large Kindred Family Is Associated with Pancreatic Sufficiency. *International journal of rheumatology*. 2014;2014:465395.
19. Zhang HQ, Teng JH, Li Y, Li XX, He YH, He X, et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(9):1040-4.
20. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *European journal of nutrition*. 2013;52(3):859-67.

21. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(6):512-7.
22. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
23. Kho AT, Sharma S, Qiu W, Gaedigk R, Klanderma B, Niu S, et al. Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC Medical Genomics*. 2013;6(1):47.
24. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*. 2005;135(11):2739s-48s.
25. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(2):209-18.
26. Marhaug G, Shah V, Shroff R, Varsani H, Wedderburn LR, Pilkington CA, et al. Age-dependent inhibition of ectopic calcification: a possible role for fetuin-A and osteopontin in patients with juvenile dermatomyositis with calcinosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(7):1031-7.
27. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2007;115(19):2533-9.
28. Mukhopadhyay S, Mondal SA, Kumar M, Dutta D. Proinflammatory and antiinflammatory attributes of fetuin-a: a novel hepatokine modulating cardiovascular and glycemic outcomes in metabolic syndrome. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2014;20(12):1345-51.
29. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(11):2857-67.
30. Kalabay L, Graf L, Voros K, Jakab L, Benko Z, Telegdy L, et al. Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC gastroenterology*. 2007;7:15.
31. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2007;72(2):137-40.
32. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, et al. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell*. 1989;58(4):631-40.
33. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clinical endocrinology*. 2007;66(2):246-50.
34. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery*. 2011;5(2):124-46.
35. Singh M, Sharma PK, Garg VK, Mondal SC, Singh AK, Kumar N. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2012;64(12):1703-8.
36. Dutta D, Mondal SA, Kumar M, Hasanoor Reza AH, Biswas D, Singh P, et al. Serum fetuin-A concentration predicts glycaemic outcomes in people with prediabetes: a prospective study from eastern India. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(12):1594-9.
37. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*. 2006;113(14):1760-7.
38. Xu Y, Xu M, Bi Y, Song A, Huang Y, Liu Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):180-6.
39. Burke AP, Kolodgie FD, Virmani R. Fetuin-A, valve calcification, and diabetes: what do we understand? *Circulation*. 2007;115(19):2464-7.

40. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, Cintron VJ, Qiang X, Goustin AS, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes*. 2002;51(8):2450-8.
41. Swallow CJ, Partridge EA, Macmillan JC, Tajirian T, DiGuglielmo GM, Hay K, et al. alpha2HS-glycoprotein, an antagonist of transforming growth factor beta in vivo, inhibits intestinal tumor progression. *Cancer research*. 2004;64(18):6402-9.
42. Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circulation research*. 2011;108(12):1494-509.
43. Rasul S, Ilhan A, Reiter MH, Todoric J, Farhan S, Esterbauer H, et al. Levels of fetuin-A relate to the levels of bone turnover biomarkers in male and female patients with type 2 diabetes. *Clinical endocrinology*. 2012;76(4):499-505.
44. İNCE OT, KONDOLOT M, YALÇIN SS. Büyümenin izlenmesi ve büyüme duraklaması. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;5(3).
45. Rosenfield RL. Essentials of growth diagnosis. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1996;25(3):743-58.
46. Cox LA, Savage MO. Practical auxology: techniques of measurement and assessment of skeletal maturity. *Growth Disorders: Pathophysiology and treatment* Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds), Chapman & Hall Medical, London. 1998:225-37.
47. Melmed S. *Williams textbook of endocrinology*: Elsevier Health Sciences; 2016.
48. Krugman SD, Dubowitz H. Failure to thrive. *American family physician*. 2003;68(5):879-84.
49. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
50. Akıncı Z, Ertem İ, Ulukol B, Gülnar S, Köse K. Dünya Sağlık Örgütü büyüme eğrileri ve Neyzi büyüme eğrilerinin bir grup sağlıklı Türk bebeğinin büyümelerinde karşılaştırılmaları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2001;54(2):125-34.
51. Homan GJ. Failure to Thrive: A Practical Guide. *American family physician*. 2016;94(4):295-9.
52. Zenel JA, Jr. Failure to thrive: a general pediatrician's perspective. *Pediatrics in review*. 1997;18(11):371-8.
53. Bithoney WG, Dubowitz H, Egan H. Failure to thrive/growth deficiency. *Pediatrics in review*. 1992;13(12):453-60.
54. Roy CC, Silverman A, Alagille D. *Pediatric clinical gastroenterology*: Mosby Incorporated; 1995.
55. Sullivan PB. Commentary: The epidemiology of failure-to-thrive in infants. *International journal of epidemiology*. 2004;33(4):847-8.
56. Daniel M, Kleis L, Cemeroglu AP. Etiology of failure to thrive in infants and toddlers referred to a pediatric endocrinology outpatient clinic. *Clinical pediatrics*. 2008;47(8):762-5.
57. Schwartz ID. Failure to thrive: an old nemesis in the new millennium. *Pediatrics in review*. 2000;21(8):257-64; quiz 64.
58. Enstitüsü HÜNE. *Türkiye nüfus ve sağlık araştırması*, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği, Ankara, Türkiye. 2004.
59. Hizmetleri TSBTS, Müdürlüğü G. *Türkiye’de okul çağı çocuklarında (6-10 yaş grubu) büyümenin izlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırma raporu*. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2011.
60. Jaffe AC. Failure to thrive: current clinical concepts. *Pediatrics in review*. 2011;32(3):100-7; quiz 8.
61. Olsen EM, Skovgaard AM, Weile B, Jorgensen T. Risk factors for failure to thrive in infancy depend on the anthropometric definitions used: the Copenhagen County Child Cohort. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007;21(5):418-31.
62. Gahagan S, Holmes R. A stepwise approach to evaluation of undernutrition and failure to thrive. *Pediatric clinics of North America*. 1998;45(1):169-87.

63. ALAÇAKIR N, Gönül Ö, BERBEROĞLU M, ŞIKLAR Z, BİLİR P. Endokrin Polikliniğine Boy Kısallığı Yakınması İle Başvuran Kronik Sistemik Hastalığı Olmayan Olguların Antropometrik Ve Tanısal Özellikleri. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2009;3(4).
64. Günöz H. Büyüme bozuklukları, Pediatrik Endokrinoloji. Günöz, H, Öcal, G, Yordam, N, Kurtoğlu, S, Editörler), Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları. 2003;1.
65. Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. Pediatrics. 2000;105(3):645-6.
66. Cinaz P DF. Çocuk Endokrinolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2014; 978-605-335-011-8) 2014.
67. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. Archives of disease in childhood. 2005;90(4):373-8.
68. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Karsenty G, Rauch F. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2004;34(6):226-42.
69. Wit JM, Oostdijk W. Evaluation of asymptomatic short children. The Journal of pediatrics. 2013;163(5):1534-5.
70. Emond AM, Blair PS, Emmett PM, Drewett RF. Weight faltering in infancy and IQ levels at 8 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Pediatrics. 2007;120(4):e1051-8.
71. Kleinman R, Frank R. Pediatric Nutrition: Policy of the American Academy of Pediatrics. :: American Academy of Pediatrics; 2014.
72. Raynor P, Rudolf MC. Anthropometric indices of failure to thrive. Archives of disease in childhood. 2000;82(5):364-5.
73. Oates RK, Peacock A, Forrest D. Long-term effects of nonorganic failure to thrive. Pediatrics. 1985;75(1):36-40.
74. Heffer RW, Kelley ML. Nonorganic failure to thrive: developmental outcomes and psychosocial assessment and intervention issues. Research in developmental disabilities. 1994;15(4):247-68.
75. Chatoor I, Surlis J, Ganiban J, Beker L, Paez LM, Kerzner B. Failure to Thrive and Cognitive Development in Toddlers With Infantile Anorexia. Pediatrics. 2004;113(5):e440-e7.
76. Kamel N. Normal büyüme ve büyüme anomalileri. Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik.2:112-3.
77. Black MM, Dubowitz H, Krishnakumar A, Starr RH, Jr. Early intervention and recovery among children with failure to thrive: follow-up at age 8. Pediatrics. 2007;120(1):59-69.
78. Dykman RA, Casey PH, Ackerman PT, McPherson WB. Behavioral and cognitive status in school-aged children with a history of failure to thrive during early childhood. Clinical pediatrics. 2001;40(2):63-70.
79. Drewett RF, Corbett SS, Wright CM. Cognitive and educational attainments at school age of children who failed to thrive in infancy: a population-based study. Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. 1999;40(4):551-61.
80. Pedersen KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum. Nature. 1944;154(3914):575.
81. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. The Journal of clinical investigation. 2003;112(3):357-66.
82. Schultze H, Heide K, Haupt H. Charakterisierung eines niedermolekularen α 2-Mukoids aus Humanserum. Naturwissenschaften. 1962;49(1):15-.
83. Brown WM, Dziegielewska KM. Friends and relations of the cystatin superfamily--new members and their evolution. Protein science : a publication of the Protein Society. 1997;6(1):5-12.
84. Kubler D, Gosenca D, Wind M, Heid H, Friedberg I, Jahnen-Dechent W, et al. Proteolytic processing by matrix metalloproteinases and phosphorylation by protein kinase CK2 of fetuin-A, the major globulin of fetal calf serum. Biochimie. 2007;89(3):410-8.

85. Blaha V, Mistrik E, Dusilova-Sulkova S, Kalousova M, Andrys C, Blaha M, et al. Circulating fetuin-A predicts early mortality in chronic hemodialysis patients. *Clinical biochemistry*. 2009;42(10-11):996-1000.
86. Nawratil P, Lenzen S, Kellermann J, Haupt H, Schinke T, Muller-Esterl W, et al. Limited proteolysis of human alpha2-HS glycoprotein/fetuin. Evidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(49):31735-41.
87. Fiore CE, Celotta G, Politi GG, Di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*. 2007;195(1):110-5.
88. Verma-Gandhu M, Peterson MR, Peterson TC. Effect of fetuin, a TGFbeta antagonist and pentoxifylline, a cytokine antagonist on hepatic stellate cell function and fibrotic parameters in fibrosis. *European journal of pharmacology*. 2007;572(2-3):220-7.
89. Demetriou M, Binkert C, Sukhu B, Tenenbaum HC, Dennis JW. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(22):12755-61.
90. Szweras M, Liu D, Partridge EA, Pawling J, Sukhu B, Clokie C, et al. alpha 2-HS glycoprotein/fetuin, a transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein antagonist, regulates postnatal bone growth and remodeling. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(22):19991-7.
91. Chailurkit L, Kruavit A, Rajatanavin R, Ongphiphadhanakul B. The relationship of fetuin-A and lactoferrin with bone mass in elderly women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2011;22(7):2159-64.
92. Ix JH, Wassel CL, Bauer DC, Toroian D, Tyllavsky FA, Cauley JA, et al. Fetuin-A and BMD in older persons: the Health Aging and Body Composition (Health ABC) study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2009;24(3):514-21.
93. Rasul S, Wagner L, Kautzky-Willer A. Fetuin-A and angiopoietins in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012;42(3):496-505.
94. Wigger M, Schaible J, Muscheites J, Kundt G, Haffner D, Fischer DC. Fetuin-A serum concentrations in healthy children. *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46(Pt 6):511-3.
95. Hausler M, Schafer C, Osterwinter C, Jahnen-Dechent W. The physiologic development of fetuin-a serum concentrations in children. *Pediatric research*. 2009;66(6):660-4.
96. Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends in cardiovascular medicine*. 2007;17(4):124-8.
97. Mathews ST, Rakhade S, Zhou X, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;350(2):437-43.
98. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4479-85.
99. Ishibashi A, Ikeda Y, Ohguro T, Kumon Y, Yamanaka S, Takata H, et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(9):925-33.
100. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(8):1676-85.

101. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, Grotzinger J, Yamamoto K, Renne T, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(15):13333-41.
102. Jersmann HP, Dransfield I, Hart SP. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2003;105(3):273-8.
103. Prystupa A, Dabrowska A, Sak JJ, Tarach J, Torun-Jurkowska A, Lachowska-Kotowska P, et al. Concentrations of fetuin-A, osteoprotegerin and alpha-Klotho in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(5):3464-70.
104. Hennige AM, Staiger H, Wicke C, Machicao F, Fritsche A, Haring HU, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production. *PLoS One*. 2008;3(3):e1765.
105. Price PA, Toroian D, Lim JE. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *The Journal of biological chemistry*. 2009;284(25):17092-101.
106. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Acikel C, Eyileten T, et al. Short-term treatment with sevelamer increases serum fetuin-a concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):61-8.
107. Pertosa G, Simone S, Ciccone M, Porreca S, Zaza G, DalFINO G, et al. Serum fetuin a in hemodialysis: a link between derangement of calcium-phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2009;53(3):467-74.
108. Hussein NA, Mahmoud OM, Zahran MY, Rafaat MA. Serum Fetuin-A in chronic renal disease patients: contribution to endothelial dysfunction and hemostatic alteration. *J Am Sci*. 2010;6(12):1098-105.
109. Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, Brueckmann M, Haghi D, Borggrete M, et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis. *International journal of molecular medicine*. 2007;20(2):193-7.
110. Manenti L, Vaglio A, Pasquali S. Increased fetuin-A levels following treatment with a vitamin D analog. *Kidney international*. 2010;78(11):1187; author reply -9.
111. Schaible J, Wigger M, Staude H, Drueckler E, Kundt G, Haffner D, et al. Serum fetuin-A and vitamin D in children with mild-to-severe chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(3):1107-13.
112. Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. Serum fetuin--a concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine*. 2008;44(3):323-7.
113. Mann A, Makkar V, Mann S, Dhamija P, Soundarajan P. Fetuin-A and vascular calcification in Indian end-stage renal disease population. *Indian journal of nephrology*. 2016;26(1):33-8.
114. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney international*. 2005;67(3):1070-7.
115. Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A, Muller-Esterl W, Sablitzky F, Kaiser S, et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(50):31496-503.
116. Osawa M, Yuasa I, Kitano T, Henke J, Kaneko M, Udono T, et al. Haplotype analysis of the human alpha2-HS glycoprotein (fetuin) gene. *Annals of human genetics*. 2001;65(Pt 1):27-34.
117. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins R, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc R Soc Lond B*. 1930;107(748):76-90.
118. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. *Clinical paediatric endocrinology Oxford: Blackwell Science*. 1989:487-507.

119. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *The American journal of clinical nutrition*. 1992;56(3):537-42.
120. Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2008;45(4):339-414.
121. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):296-307.
122. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):317-22.
123. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):e70-2.
124. Büyüme NO. gelişme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds) *Pediatric İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi*. 1993:69-102.
125. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
126. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4619-28.
127. Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology*. 2008;149(7):3656-67.
128. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;144 Pt A:132-7.
129. Carter GD, Phinney KW. Assessing vitamin D status: time for a rethink? *Clinical chemistry*. 2014;60(6):809-11.
130. Madden K, Feldman HA, Chun RF, Smith EM, Sullivan RM, Agan AA, et al. Critically Ill Children Have Low Vitamin D-Binding Protein, Influencing Bioavailability of Vitamin D. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(11):1654-61.
131. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):726-76.
132. Davenport ML, Uckun A, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: do they contribute to rickets? *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):179-80.
133. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone. *Journal of cellular biochemistry*. 2003;88(2):234-7.
134. Granner DK, Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*: Appleton & Lange; 1988.
135. Deluca HF. Historical overview of vitamin D. *Vitamin D (Third Edition)*: Elsevier; 2011. p. 3-12.
136. Holick MF. Diabetes and the vitamin d connection. *Current diabetes reports*. 2008;8(5):393-8.
137. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(2):471-8.
138. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
139. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005;289(1):F8-28.
140. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*. 2005;26(5):662-87.

141. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
142. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2003;164:3-28.
143. Braidman IP, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clinical endocrinology*. 1985;23(4):445-60.
144. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *European journal of endocrinology*. 2011;165(4):603-11.
145. Ekblom K, Marcus C. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta Paediatrica*. 2016;105(10):1192-7.
146. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(2):183-91.
147. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(1):90-5.
148. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007;20(7):817-23.
149. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-3.
150. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):520s-8s.
151. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):394-415.
152. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2005;10(2):94-111.
153. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2002;18(1):47-50.
154. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;64(6):1165-8.
155. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal network : NN*. 2001;20(5):7-11.
156. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(3):372-6.
157. Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017;173:333-6.
158. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1697s-705s.
159. Mylott BM, Kump T, Bolton ML, Greenbaum LA. Rickets in the Dairy State. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2004;103(5):84-7.
160. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA, Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404-10.
161. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*. 2009;123(3):797-803.


162. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2008;162(6):505-12.
163. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, Vançelik S, Yıldırım ZK, Ozkan A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *European journal of pediatrics*. 2009;168(1):95-100.
164. Buyukavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. ErzurumLda 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999;42:389-96.
165. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2012;4(1):25-9.
166. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):279-82.
167. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9393):1389-400.
168. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2013;52(6):801-3.
169. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi. 2005.
170. A. Flores Valdez C, Aranda-Osorio G. Opuntia-based Ruminant Feeding Systems in Mexico1996.
171. Nutrition I. The Achievable Imperative for Global Progress New York. NY United Nations Children's Fund: New York, NY, USA. 2013.
172. Özdemir O, Erçevik E, ÇALIŞKAN D. Farklı sosyoekonomik düzeye sahip iki ilköğretim okulunda öğrencilerin büyümelerinin değerlendirilmesi Evaluation of pupil growth and development in two primary schools with different socioeconomic s. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005;58(01).
173. Koçoğlu G, Ozdemir L, Sümer H, Demir DA, Cetinkaya S, Polat HH. Prevalence of obesity among 11–14 years old students in Sivas-Turkey. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2003;2(5):292-5.
174. ERSOY B. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Bodurluk ve Obezite ile İlişkisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2007;16(2):90-5.
175. Van Summeren MJ, Hameleers JM, Schurgers LJ, Hoeks AP, Uiterwaal CS, Krüger T, et al. Circulating calcification inhibitors and vascular properties in children after renal transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(6):985-93.
176. Abiodun PO, Olomu IN. Alpha 2 HS-glycoprotein levels in children with protein-energy malnutrition and infections. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1987;6(2):271-5.
177. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Krober SM, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes care*. 2006;29(4):853-7.
178. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes care*. 2006;29(2):468.
179. Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Luppä P, Knauss A, Braun S, et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clinical endocrinology*. 2008;68(4):660-5.
180. Shroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G, et al. The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(10):3263-71.

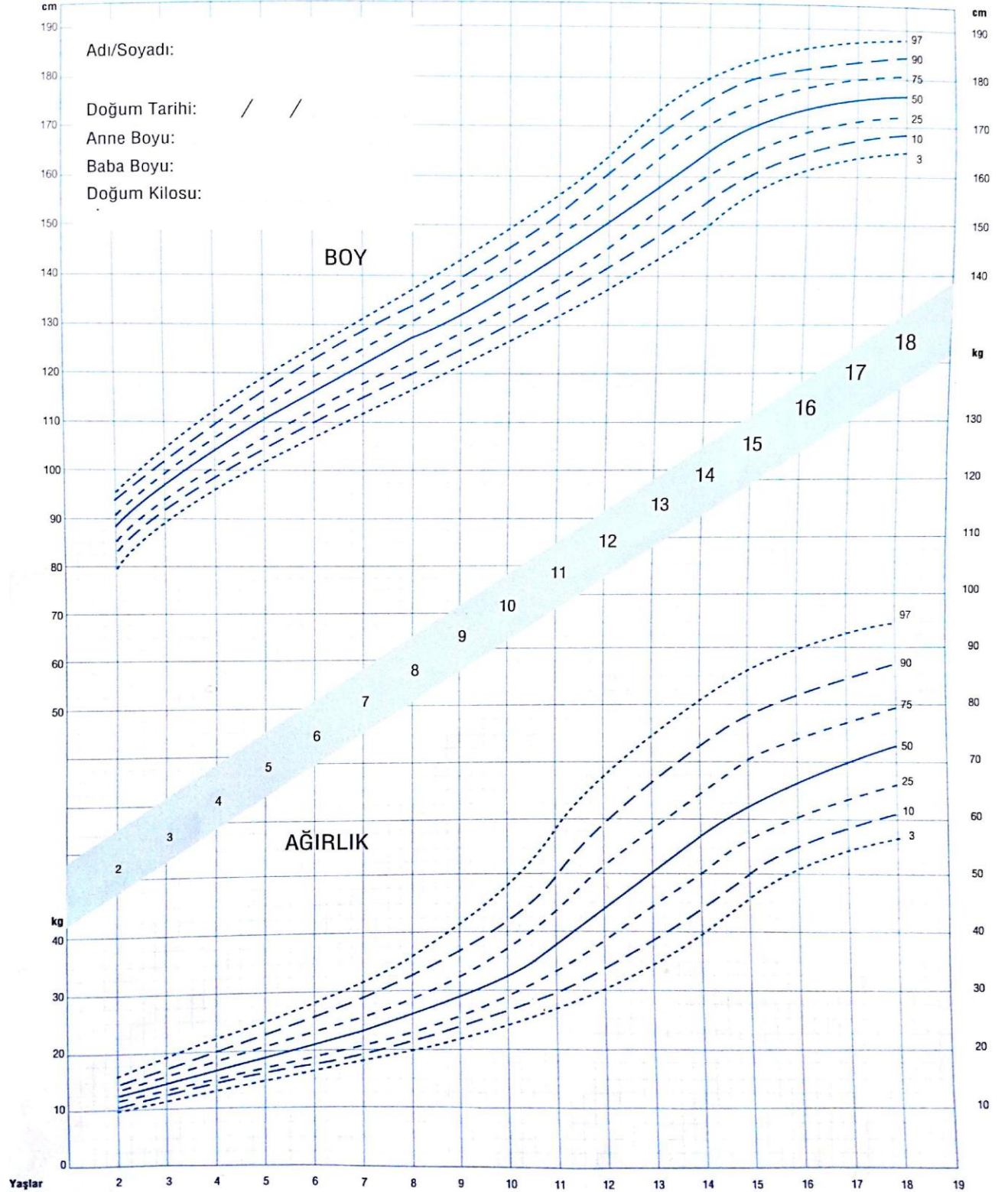
181. Ziolkowska H, Brzewski M, Roszkowska-Blaim M. Determinants of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(5):805-11.
182. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the Heart and Soul Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(8):2144-51.
183. Wilund KR, Tomayko EJ, Evans EM, Kim K, Ishaque MR, Fernhall B. Physical activity, coronary artery calcium, and bone mineral density in elderly men and women: a preliminary investigation. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(4):584-91.
184. Suzuki M, Shimokawa H, Takagi Y, Sasaki S. Calcium-binding properties of fetuin in fetal bovine serum. *Journal of Experimental Zoology*. 1994;270(6):501-7.
185. Dziegielewska K, Brown WM, Deal A, Foster KA. The expression of fetuin in the development and maturation of the hemopoietic and immune systems. *Histochemistry and cell biology*. 1996;106(3):319-30.
186. Dziegielewska KM, Daikuhara Y, Ohnishi T, Waite MPE, Ek J, Habgood MD, et al. Fetuin in the developing neocortex of the rat: distribution and origin. *Journal of Comparative Neurology*. 2000;423(3):373-88.
187. Dziegielewska K, Matthews N, Saunders N, Wilkinson G. α 2HS-Glycoprotein Is Expressed at High Concentration in Human Fetal Plasma and Cerebrospinal Fluid. *Fetal diagnosis and therapy*. 1993;8(1):22-7.
188. Nimitphong H, Sritara C, Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Ratanachaiwong W, Sritara P, et al. Relationship of vitamin D status and bone mass according to vitamin D-binding protein genotypes. *Nutrition journal*. 2015;14:29.
189. Topsakal S, Akin F, Turgut S, Yaylali GF, Herek D, Ayada C. Relationship of apelin, procalcitonin, and fetuin-A concentrations with carotid intima-media thickness in acromegaly. *Annals of clinical biochemistry*. 2015;52(Pt 4):456-61.
190. Karamessinis PM, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Makridakis M, Vougas K, Fountoulakis M, et al. Marked Defects in the Expression and Glycosylation of α 2-HS Glycoprotein/Fetuin-A in Plasma from Neonates with Intrauterine Growth Restriction Proteomics Screening and Potential Clinical Implications. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2008;7(3):591-9.
191. Briana DD, Boutsikou M, Gourgiotis D, Boutsikou T, Baka S, Marmarinos A, et al. Serum fetuin-A/ α 2-HS-glycoprotein in human pregnancies with normal and restricted fetal growth. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2008;21(11):826-30.
192. Schinke T, Amendt C, Trindl A, Poschke O, Muller-Esterl W, Jahnen-Dechent W. The serum protein α 2-HS glycoprotein/fetuin inhibits apatite formation in vitro and in mineralizing calvaria cells. A possible role in mineralization and calcium homeostasis. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(34):20789-96.
193. Ashton BA, Smith R. Plasma α 2HS-glycoprotein concentration in Paget's disease of bone: its possible significance. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1980;58(5):435-8.
194. Dickson IR, Bagga M, Paterson CR. Variations in the serum concentration and urine excretion of α 2HS-glycoprotein, a bone-related protein, in normal individuals and in patients with osteogenesis imperfecta. *Calcified Tissue International*. 1983;35(1):16-20.
195. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165-72.
196. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *The American journal of medicine*. 1984;76(2):4-12.

197. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. *Journal of Cell Science*. 2011;124(7):991-8.
198. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Haring HU, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(10):2762-7.
199. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Molecular aspects of medicine*. 2008;29(6):361-8.
200. Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):332-7.
201. Stevens RL, Lyon C. Nutritional vitamin D deficiency: a case report. *Cases journal*. 2009;2:7000.
202. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(3):353-73.
203. Roh YE, Kim BR, Choi WB, Kim YM, Cho MJ, Kim HY, et al. Vitamin D deficiency in children aged 6 to 12 years: single center's experience in Busan. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2016;21(3):149-54.
204. Yu S, Fang H, Han J, Cheng X, Xia L, Li S, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey. *Medicine*. 2015;94(8):e585.
205. Mehboobali N, Iqbal SP, Iqbal MP. High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a low income peri-urban community in Karachi. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015;65(9):946-49.
206. Meral G, Guven A, Uslu A, Can G, Yozgatli AU, Yaprak P, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children, Adolescents and Adults in a Sample of Turkish Population. *Studies on Ethno-Medicine*. 2016;10(2):249-54.
207. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of nutrition*. 2000;130(11):2648-52.
208. Nichols E, Khatib I, Aburto N, Serdula M, Scanlon K, Wirth J, et al. Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(1):90.
209. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A, 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(3):485-92.
210. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity*. 2011;19(7):1335-41.
211. Newton AL, Hanks LJ, Ashraf AP, Williams E, Davis M, Casazza K. Macronutrient intake influences the effect of 25-hydroxy-vitamin D status on metabolic syndrome outcomes in African American girls. *Cholesterol*. 2012;2012.
212. Torun E, Gönüllü E, Özgen İT, Cindemir E, Öktem F. Vitamin d deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *International journal of endocrinology*. 2013;2013.
213. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(1):279-85.
214. Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *European journal of nutrition*. 2010;49(7):401-7.
215. Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? *International journal of molecular sciences*. 2014;15(4):6569-91.

216. Viljakainen HT, Natri AM, Kärkkäinen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J, et al. A Positive Dose–Response Effect of Vitamin D Supplementation on Site-Specific Bone Mineral Augmentation in Adolescent Girls: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled 1-Year Intervention. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006;21(6):836-44.
217. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Nuotio I, Irjala K, Viikari J. The effect of conventional vitamin D 2 supplementation on serum 25 (OH) D concentration is weak among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56(5):431.
218. Rajakumar K, Fernstrom JD, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D insufficiency in preadolescent African-American children. *Clinical pediatrics*. 2005;44(8):683-92.
219. Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States–. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(1):124-30.
220. Price PA, Williamson MK, Nguyen TM, Than TN. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(3):1594-600.
221. Wang CC, Hsu YJ, Wu CC, Yang SS, Chen GS, Lin SH, et al. Serum fetuin-A levels increased following parathyroidectomy in uremic hyperparathyroidism. *Clinical nephrology*. 2012;77(2):89-96.
222. Santos RS, Coelho FM, Silva BC, Gracioli FG, Dominguez WV, Menezes Montenegro FL, et al. Parathyroidectomy Improves Restless Leg Syndrome in Patients on Hemodialysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155835.
223. Ghorbanihaghjo A, Argani H, Samadi N, Valizadeh S, Halajzadeh J, Yousefi B, et al. Relationship between vitamin D receptor gene FokI and Apal polymorphisms and serum levels of fetuin-A, vitamin D, and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Iranian journal of kidney diseases*. 2014;8(5):394-400.

Ek:1

	2-18 YAŞ BUYUME EĞRİLERİ ERKEK	YAYIN TARİHİ	20.03.2017
		REVİZYON NO	00
		REVİZYON TARİHİ	00.00.0000
		SAYFA NO	1
DOKÜMAN KODU: HB.YD.01			



0-3 yaş büyüme eğrileri ERKEK

Adı/Soyadı:

Doğum Tarihi: / /

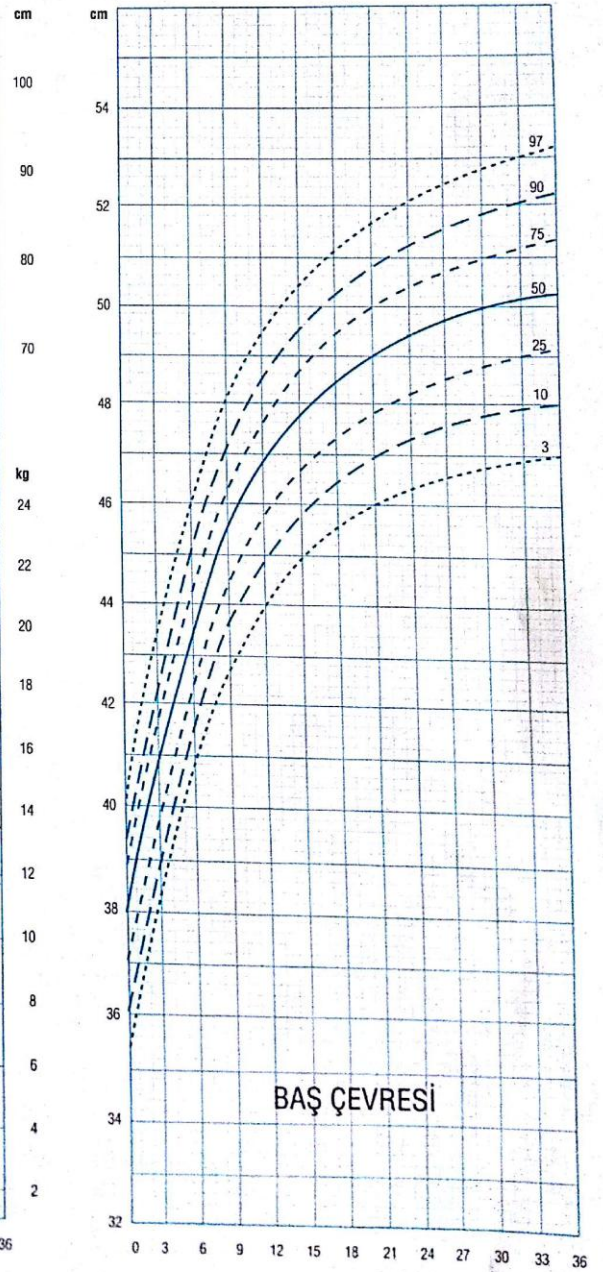
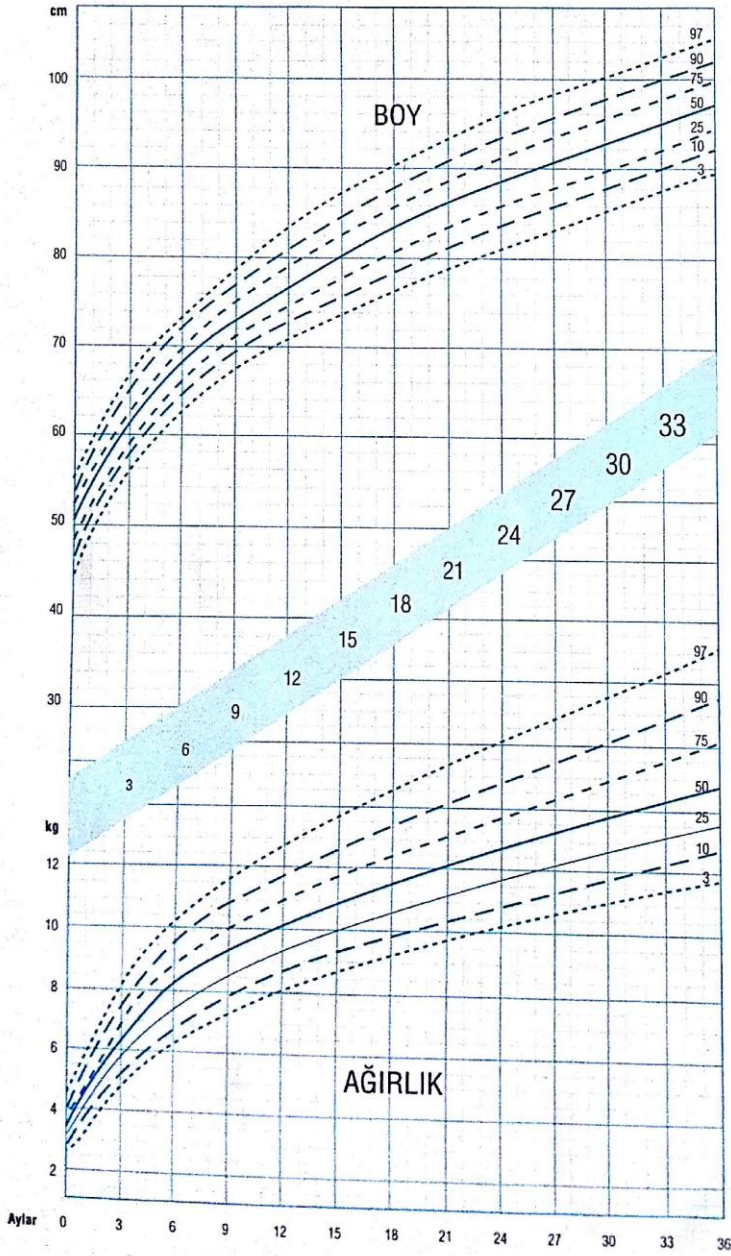
Anne Boyu:

Baba Boyu:


Doğum Kilosu:

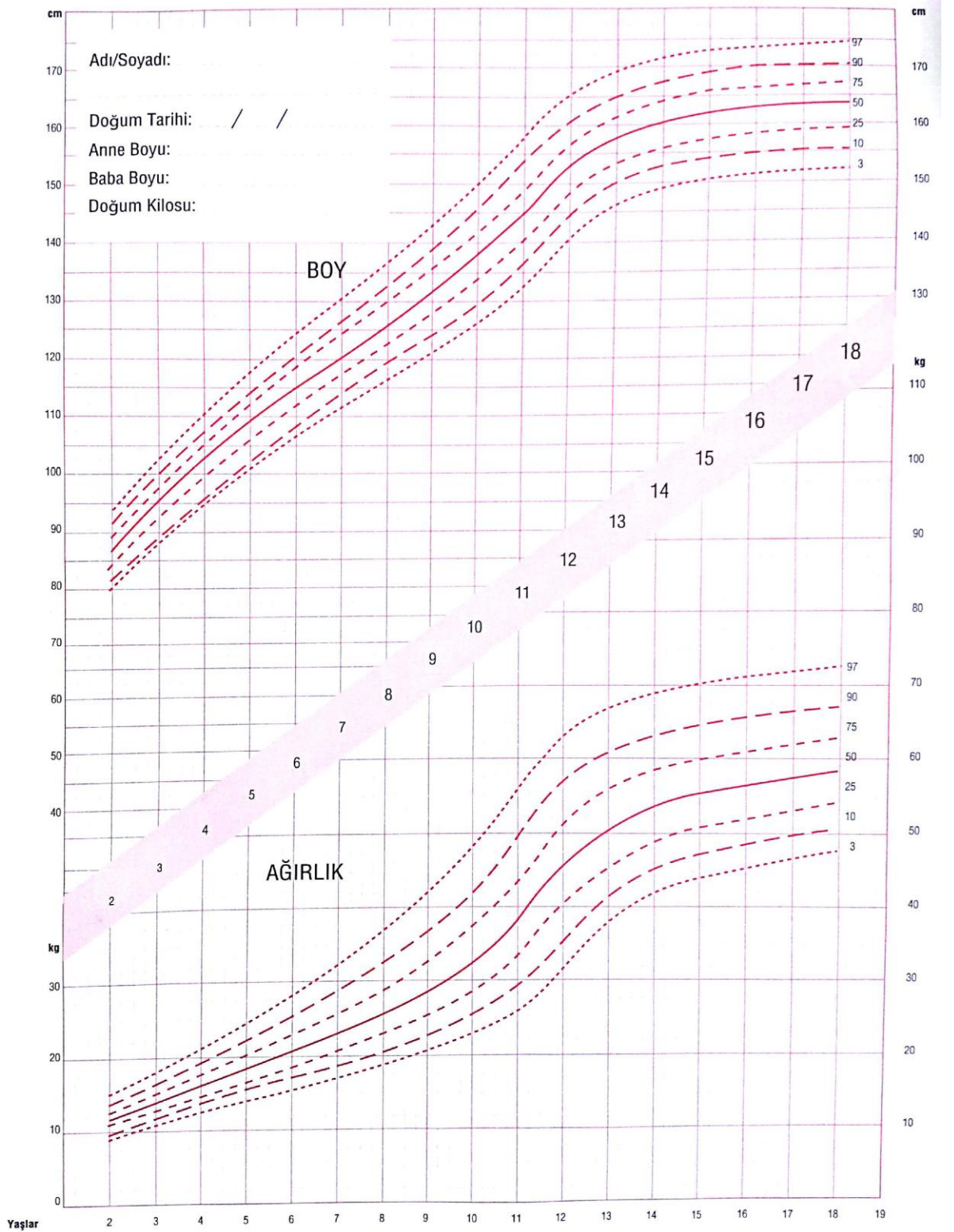
Doğum Boyu:

Doğum Baş Çevresi:



Ek:2

	2-18 YAŞ BUYUME EĞRİLERİ KIZ	YAYIN TARİHİ	20.03.2017
		REVİZYON NO	00
		REVİZYON TARİHİ	00.00.0000
		SAYFA NO	1
DOKÜMAN KODU: HB.YD.02			



0-3 yaş büyüme eğrileri KIZ

Adı/Soyadı:

Doğum Tarihi: / /

Anne Boyu:

Baba Boyu:

Doğum Kilosu:

Doğum Boyu:

Doğum Baş Çevresi:

