



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1-7 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA 25-OH VİTAMİN D  
DÜZEYLERİ ve BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Pelin KEKEÇ BOSTANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS**

**2018**



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**1-7 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA 25-OH VİTAMİN D  
DÜZEYLERİ ve BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN  
BELİRLENMESİ**

**Dr. Pelin KEKEÇ BOSTANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Dr. Öğ. Üy. Mahmut EKİCİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**

**2018**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

**ONAY SAYFASI**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Mahmut EKİCİ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ayça KÖMÜRLÜOĞLU



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Erhan KARAASLAN



Bu tez, \_\_\_\_\_ tarih ve \_\_\_\_\_ sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

...../...../2018

Prof. Dr. İlhan ÇETİN  
Tıp Fakültesi Dekanı V.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında katkısı olanlara;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi, Mahmut Ekici, tüm bölüm Hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, laboratuvar analizlerdeki yardımlarından ötürü Doktor Öğretim Üyesi Halef Okan Doğan'a, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Doktor Öğretim Üyesi Ziyet Çınar ve Selim Çam'a, beni bu günlere getiren anne ve babama, daima fedakarlığını ve desteğini hissettiğim sevgili eşime ve oğullarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Pelin KEKEÇ BOSTANCI

Sivas, 2018

## ÖZET

### 1-7 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA 25-OH VİTAMİN D DÜZEYLERİ ve BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ

**Dr. Pelin KEKEÇ BOSTANCI, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas 2018**

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. D vitamininin en önemli fizyolojik fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimini sağlayarak, paratiroid hormon (PTH) ile birlikte Ca/P düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve böylece en uygun kemik mineralizasyonu, metabolik ve nöromusküler fonksiyonu sağlamaktır.

D vitamini yetersizliği riketsin klinik semptom ve bulguları olmadan, laboratuvar olarak D vitamini eksikliği olması olarak tanımlanabilir. Bu çalışmada 1-7 yaş arası sağlıklı çocuklarda D vitamini düzeyini ve buna etki eden faktörleri belirlemektir.

Çalışma; 1 Haziran 2016 ile 1 Aralık 2016 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 12. ayını bitirmiş ve 6 yaşını bitirmemiş sağlıklı çocuklar arasında yapıldı. Çalışma grubuna 102 erkek (% 46,4), 118 kız (% 53,6) olmak üzere toplam 220 çocuk dahil edildi

Çalışmaya kronik hastalık öyküsü olan, immün yetmezlik, raşitizm, malnutrisyon, uzun süreli ilaç kullanımı, multivitamin kullanım öyküsü olan, herhangi bir sağlık şikâyeti bulunan çocuklar alınmadı. Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğunun kabul ettiği değerlere göre D vitamini değeri < 20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml olanlar D vitamini yetersizliği, > 30 ng/ml olanlar normal olarak değerlendirildi.

Katılımcıların; yaş, cinsiyet, gebelik haftası, anne yaşı, anne eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, baba yaşı, baba eğitim düzeyi, babanın çalışma durumu, akraba evliliği, kardeş sayısı, profilaktik D vitamini kullanım süresi, annenin gebelikte multivitamin kullanımı, çocuğun güneşe çıkarılma süresi, evin güneş görme durumu, anne sütü alımı, ailenin aylık gelir düzeyi sorgulandı. Serumda 25(OH) D Vitamini düzeyine bakıldı. Toplam 220 sağlıklı çocukta %51,8 D vitamini eksikliği, %19,0 D vitamini yetersizliği saptandı. Kız çocukların, erkek çocuklardan daha düşük D

vitamini düzeyine sahip oldukları bulundu. Anne ve baba eğitim düzeyleri dikkate alındığında; anne eğitiminin çocukların D vitamini seviyesi üzerine etkisinin daha fazla olduğu ve annede eğitim düzeyi arttıkça çocuklardaki ortalama D vitamini değerinin arttığı görüldü. Annenin çalışması veya ev hanımı olmasının, D vitamini düzeyinde sayısal ve kategorik (eksiksik, yetmezlik, normal) olarak herhangi bir farklılığa sebep olmadığı bulundu. Akriba evliliğinin, çocukların matür ve prematür doğum öyküsünün olmasının, anne sütü almasının, yaşadıkları evin güneş görüp görmemesinin D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık oluşturmadığı tespit edildi. Aileler gelir düzeyine göre 5 gruba ayrıldı (0-1000 TL, 1001-2000 TL, 2001-3000 TL, 3001-4000 TL, 4000 TL ve üstü). Oluşturulan gruplar arasında D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu (İkibin onaltı yılı asgari ücret tutarı brüt; 1647,00TL dir). Annenin gebeliğinde D vitamini takviyesi alması durumunda çocuğun D vitamini seviyesinin normale daha yakın çıktığı ve çocuğun D vitamini profilaksisi alması durumunda (süreden ve dozdan bağımsız olarak) D vitamini eksiksik ve yetmezlik oranının azaldığı, normal düzeyde çıkma oranının ise arttığı görüldü. Çalışmaya alınan çocukların haftalık güneşe çıkma süreleri kıyaslandığında sürenin uzadıkça saptanan D vitamini düzeyinin buna paralel bir artış gösterdiği görüldü. Çocukların yaş grupları açısından D Vitamini düzeyi arasında sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Anne yaşı arttıkça %27 oranında D vitamini kullanma süresi arttı, baba yaşı arttıkça % 13 oranında güneşe çıkarma süresi azaldı, çocuklarda proflaktik D vitamini dozu arttıkça % 18 oranında D vitamini düzeyi normale yakın çıktı.

Sonuç olarak; bir altı yaş arası sağlıklı çocuklarda % 51.81 oranında D vitamini eksikliği tespit edilmesi üzerine; D vitamini desteğinin 1 yaş sonrasında, özellikle okul çağı yaş grubunda da devam etmesi ve nutrisyonel olarak çocukların bu konuda desteklenmesi için ulusal politikalar geliştirilmesi kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** 25(OH)D vitamini, 1-7 yaş, D Vitamini düzeyi

**ABSTRACT****25-OH VITAMIN D LEVELS IN HEALTHY CHILDREN AGED 1-7  
AND DETERMINING THE EFFECTIVE FACTORS****Dr. Pelin KEKEÇ BOSTANCI, Department Of Child Health and  
Diseases, Sivas, 2018**

D vitamins are a vitamins that melt in hormone-specific fat and plays an important role in bone-mineral metabolism. The most important physiological function of vitamin D is; Providing calcium (Ca) and phosphor (P) absorption in the intestine, and keep Ca / P levels in normal physiological range with parathyroid hormone (PTH); thus providing optimal bone mineralization, metabolic and neuromuscular function.

D vitamine inadequacy without clinical signs and symptoms of ricetin, can be defined as having vitamin D deficiency in the laboratory. The purpose of this study is to determine the level of vitamin D and the factors affecting it in healthy children aged 1-7 years.

This Study was made; between June 2016 and December 2016, the University of Cumhuriyet Medical School Child Health and Diseases Polyclinics. It was studied among healthy children who finished the 12th month and did not finish the 6th year. A total of 220 children, including 102 boys (46.4%) and 118 girls (53.6%) were included in the study group.

Children with chronic disease history, immunodeficiency, rickets, malnutrition, long-term drug use, multivitamin use narrative, and children with any health complaints were excluded from the study. According to the values accepted by the European Pediatric Endocrinology Society D vitamine level <20 ng / ml D vitamine deficiency, 20-30 ng / ml D vitamin inadequacy, > 30 ng / mL were evaluated as normal.

Participants; age, sex, gestational week, mother's age, maternal education level, maternal working status, father's age, father's education level, father's working status, consanguineous marriage, number of siblings, duration of prophylactic vitamin D use, maternal use of multivitamin in pregnancy, , household sun visibility, breastfeeding, monthly income level of the family were interrogated. In the serum,



the level of 25 (OH) D Vitamin was measured. In total 220 healthy children, 51.8% D vitamini deficiency and 19.0% D vitamini inadequacy were detected. Girls were found to have lower levels of vitamin D than boys. When the educational levels of parents are taken into account; it was seen that maternal education had more effect on children's vitamin D level and that the average level of vitamin D in children increased as mother's education level increased. Mother who is working or housewife, found no difference in the quantitative and categorical (deficient, inadequate, normal) vitamin D levels. It has been determined that the consanguineous marriage, children having mature and premature birth stories, breastfeeding, seeing the sun in the house where they live. Do not make any difference numerically and categorically in the levels of vitamin D.

The families were divided into 5 groups according to income level (0-1000 TL, 1001-2000 TL, 2001-3000 TL, 3001-4000 TL, 4000 TL and above). There was no significant difference in the levels of vitamin D between the groups formed (gross minimum wage in the year 2016 was 1647,00 TL). There was no significant difference in the levels of vitamin D between the groups formed (gross minimum wage in the year 2016 was 1647,00 TL). If the mother gets vitamin D supplementation in her pregnancy, the child's vitamin D level gets closer to normal and if the child gets D vitamini prophylaxis (duration and dose independent) Vitamin D the inadequate and deficient rate is decreased, and seen that the rate at the normal level is increased. When the children, subject of this study, compared the weekly sunbath duration; it was observed that when the duration increase, the level of vitamin D showed an increase parallel to this. There was no difference between the levels of vitamin D in terms of age groups of children, numerically and categorically. As the mother's age increased; the duration of vitamin D use increased by 27%, as father age increased; the time to sun exposure decreased by 13%, as the prolactin D vitamins increased in children; Vitamin D levels were close to normal at 18%.

As a result; After a 51.81% D vitamini deficiency was detected in healthy children between one and six years of age, so reached a conclusion that D vitamini supplementation must continue after 1 year of age, especially in the school age group, and national policies must develop to support children nutritionally.

**Key words:** 25(OH) Vitamin D, 1-7 Age, Vitamin D Level



## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI .....</b>	<b>iii</b>
<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>iv</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>x</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>xii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>xiv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>xv</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>4</b>
2.1. D Vitamininin Özellikleri .....	4
2.2. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi.....	6
2.3. D Vitamini Metabolizması.....	8
2.4. D Vitamini Gereksinimi.....	10
2.5. D Vitamini Hedef Doku Yanıtları .....	11
2.5.1. D Vitamininin Kemik Üzerine Etkileri.....	11
2.5.2. D Vitamininin Kemik Dışı Etkileri.....	12
2.6. D Vitamini Reseptörleri (Vdr) .....	12
2.7. D Vitamini Düzeylerini Belirlemede 25(Oh)D Vitamini .....	13
2.8. D Vitamini Eksikliği.....	15
2.8.1. D Vitamini Eksikliği Risk Faktörleri.....	17
2.8.2. Türkiye’de D Vitamini Yetersizliği ile İlgili Durum.....	17
2.8.3. D Vitamini Eksikliğinin Epidemiyolojisi.....	20
2.9. Kalsiyum .....	21

2.10. Fosfor .....	24
2.11. Alkalen Fosfataz (ALP) .....	26
2.12. Magnezyum.....	28
2.13. Paratiroid Hormon .....	29
2.14. Rikets .....	29
2.14.1. Riketsin Epidemiyolojisi .....	29
2.14.2. Riketsin Etyolojisi.....	30
2.14.3. Adölesan Rikets .....	33
2.14.4. Riketsde Klinik Bulgular.....	34
2.14.5. Riketsde Radyolojik Bulgular .....	36
2.14.6. Riketste Tedavi.....	37
2.14.7. Riketsten Korunma .....	38
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>39</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>41</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>66</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>73</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>75</b>

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ABD</b>	: Amerika Bileşik Devletleri
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>Ca</b>	: kalsiyum
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>DBP</b>	: D vitamini bağlayıcı protein
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>ESPE</b>	: European Society For Pediatric Endocrinology
<b>HIV</b>	: Hman İmmunodeficiency Virus
<b>Kd</b>	: Kilo Dalton
<b>P</b>	: Fosfor
<b>PTH</b>	: paratiroid hormon
<b>RANK</b>	: receptor activator nuclear factor-kappa B
<b>RXR</b>	: Retinoik Asit X Reseptörü
<b>SPSS</b>	: Statistical Package For The Social Science
<b>TRPV</b>	: Transient receptor potential vanilloid
<b>UVB</b>	: Ultraviyole B
<b>VDR</b>	: Vitamin D reseptörü
<b>VDRE</b>	: Vitamin D Responce Element
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	: 1,25 dihidroksikolekalsiferol
<b>25(OH)D<sub>3</sub></b>	: 25 Hidroksi vitamin D <sub>3</sub>
<b>25(OH)D<sub>2</sub></b>	: 25 Hidroksi vitamin D <sub>2</sub>
<b>25(OH)D</b>	: Kalsitriol

**24-OH-az** : 24-Hidroksilaz

**μ** : Ortalama



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Deride D vitamini sentezi.....	7
Şekil 2. 2. D vitamini metabolizması.....	10
Şekil 2. 3. Kalsiyum ve fosfor dengesini etkileyen faktörler.....	24
Şekil 2. 4. Riketsin sınıflaması.....	33
Şekil 4. 1. Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 4. 2. Anne eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	44
Şekil 4. 3. Annenin çalışma durumuna göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	45
Şekil 4. 4. Baba eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4. 5. Akraba evliliği ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	48
Şekil 4. 6. Gebelik haftası ile düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
Şekil 4. 7. Anne sütü alma ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	49
Şekil 4. 8. Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması, ..	51
Şekil 4. 9. Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	52
Şekil 4. 10. Evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	53
Şekil 4. 11. D vitamini damla alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	54
Şekil 4. 12. Yaş ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	56
Şekil 4. 13. Mevsimlere göre D Vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	57

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2. 1.</b> Sitoplazma veya çekirdeklerinde D vitamini reseptörü olan doku ve hücreler .....	13
<b>Tablo 2. 2.</b> Serum 25(OH)D vitamini değerlerinin yorumu .....	15
<b>Tablo 2. 3.</b> D vitamini seviyeleri ve yorumu .....	15
<b>Tablo 2. 4.</b> D vitaminini takviye önerileri .....	19
<b>Tablo 2. 5.</b> D vitamini düzeyini etkileyen faktörler.....	20
<b>Tablo 2. 6.</b> Normal fosfor değerleri .....	25
<b>Tablo 2. 7.</b> Riketsin Etiyolojik Sınıflandırılması .....	32
<b>Tablo 2. 8.</b> Labaratuar bulgularına göre riketsin evrelendirilmesi.....	36
<b>Tablo 4. 1.</b> 25(OH)D düzeylerine göre grupların belirlenmesi.....	41
<b>Tablo 4. 2.</b> Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 4. 3.</b> Cinsiyet ile D vitamini arasındaki ilişki .....	42
<b>Tablo 4. 4.</b> Anne eğitim düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki.....	43
<b>Tablo 4. 5.</b> Anne eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması....	43
<b>Tablo 4. 6.</b> Annenin çalışma durumu ile D vitamini arasındaki ilişki .....	45
<b>Tablo 4. 7.</b> Annenin çalışma durumuna göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4. 8.</b> Baba eğitim düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki .....	46
<b>Tablo 4. 9.</b> Baba eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması ....	46
<b>Tablo 4. 10.</b> Akraba evliliği ile D vitamin arasındaki ilişki .....	47
<b>Tablo 4. 11.</b> Akraba evliliği ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 4. 12.</b> Anne sütü alma ve gebelik haftası ile D vitamini arasındaki ilişki .....	49
<b>Tablo 4. 13.</b> Anne sütü alma ve gebelik haftası ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 4. 14.</b> Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki.....	50



<b>Tablo 4. 15.</b> Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	50
<b>Tablo 4. 16.</b> Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamin arsındaki ilişki	52
<b>Tablo 4. 17.</b> Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	52
<b>Tablo 4. 18.</b> Evin güneş görme durumu ile D vitamini arasındaki ilişki	53
<b>Tablo 4. 19.</b> Evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	53
<b>Tablo 4. 20.</b> D vitamini damla alma durumu ile D vitamini arasındaki ilişki	54
<b>Tablo 4. 21.</b> D vitamini damla alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	54
<b>Tablo 4. 22.</b> Yaş ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	55
<b>Tablo 4. 23.</b> Yaş ile D vitamini arasındaki ilişki	56
<b>Tablo 4. 24.</b> Mevsimlere göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	56
<b>Tablo 4. 25.</b> Spearman Korelasyon Analizine göre sayısal ifadelerin analizi, ilişkileri ve ilişki katsayıları	58
<b>Tablo 4. 26.</b> D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin Kruskal Wallis yöntemiyle analizi	61
<b>Tablo 4. 27.</b> D vitamini düzeyi ile yaş arasındaki ilişki	62
<b>Tablo 4. 28.</b> D vitamin düzeyi ile anne yaşı arasındaki ilişki	62
<b>Tablo 4. 29.</b> D vitamini düzeyi ile baba yaşı arasındaki ilişki	63
<b>Tablo 4. 30.</b> D vitamini düzeyi ile kardeş sayısı arasındaki ilişki	63
<b>Tablo 4. 31.</b> D vitamini düzeyi ile kardeş sırası arasındaki ilişki	63
<b>Tablo 4. 32.</b> D vitamini düzeyi ile D vitamini kullanım süresi arasındaki ilişki	64
<b>Tablo 4. 33.</b> D vitamini düzeyi ile D vitamini damla kullanımı arasındaki ilişki	64
<b>Tablo 4. 34.</b> D vitamini düzeyi ile güneşlenme süresi arasındaki ilişki	64
<b>Tablo 4. 35.</b> D vitamini düzeyi ile anne sütü alma süresi arasındaki ilişki	65

## 1. GİRİŞ

D vitamini kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. D vitamininin en önemli fizyolojik fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimini sağlayarak, paratiroid hormon (PTH) ile birlikte Ca/P düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve böylece en uygun kemik mineralizasyonu, metabolik ve nöromüsküler fonksiyonu sağlamaktır (1). Vücutta birçok dokuda D vitamini reseptörü bulunmakta ve aktif D vitamini sentez edilmektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin çeşitli kanser (barsak, meme, prostat), otoimmün hastalıklar (multiple skleroz, tip 1 diyabet), hiperproliferatif deri hastalıkları (psöriazis), hipertansiyon ve infeksiyöz hastalıklar için risk oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini doğal olarak çok az yiyecekte bulunur ve bunların hiçbirisi günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaz (2). Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitamininin % 90-95' i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir, bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır (3).

Çocuklarda D vitamini eksikliğinin en önemli sonucu riketstir. D vitamini yetersizliği ise riketsin klinik semptom ve bulguları olmadan laboratuvar olarak D vitamini eksikliği olması olarak tanımlanabilir. Ülkemizde D vitamini eksikliği ve nutrisyonel raşitizmin, bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sağlık sorunu olduğu ve nutrisyonel raşitizm sıklığının % 1.67-19 arasında değiştiği rapor edilmektedir (4). Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği açısından en önemli risk faktörünü annedeki D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır (5).

Nutrisyonel raşitizmin en sık nedeni D vitamini eksikliği olup; D vitamininin yetersiz alımı, D vitaminin emilim bozukluğu, güneş ışığı ile yetersiz karşılaşma ve hızlı büyüme sırasında ihtiyacın artması gibi nedenlerle meydana gelir (6). Nutrisyonel raşitizmin görülme sıklığı; iklim, toplumun sosyoekonomik düzeyine ve bölgenin sağlık hizmetlerinden faydalanma derecesine göre yöresel değişimler göstermektedir (7).

D vitamini yetersizliğini önlemenin en fizyolojik yolu anne ve bebeklerin yeterli süre güneş görmesidir. Bu amaçla çocukların ve annelerinin, vücutlarının en az % 6'lık bir kısmının günde 15 dakikadan az olmamak üzere saat 10 ile 15 arasında güneş ışığına doğrudan göstermeleri önerilmektedir (8,9). Bununla beraber,

son yıllarda güneşli ülkelerde bile D vitamini desteğine rağmen raşitizm vakalarının görülmeye devam etmesi, bu alandaki koruyucu çalışmaların hızlanmasına yol açmıştır (10,11).

Gelişmiş ülkelerde süt çocuklarına profilaktik dozda D vitamini verilmesi, gıda maddelerine D vitamini eklenmesi, güneş ışınları ve D vitamininden zengin gıdalardan faydalanma konusunda halkın bilgilendirilmesi ile D vitamini eksikliği daha az görülür hale gelmiştir. Ancak gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde D vitamini eksikliği halen önemli bir sağlık sorunudur (12).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından “ D vitamini yeterizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi ” gündeme alınmış ve 18 Mart 2006 tarihinden beri sağlık ocaklarında ücretsiz D vitamini preparatlar dağıtmaya başlanmıştır: Bu projeye göre 0-12 aylık tüm bebeklere ilk muayene edildikleri günden itibaren, yeni doğanlara ise ilk haftadan itibaren günde 400 IU (3 damla) D vitamini desteği en az 12 ay süresince sağlanması planlanmıştır (4).

Ülkemizde de D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin, özellikle ilk iki yaş ve adolesan yaş gruplarında önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Fakat 3 yaş üzeri çocuklarda D vitamini eksiklik ve yetersizliği sıklığını gösteren çalışmalar yetersizdir. Toplumun sağlık düzeyindeki gelişmeler ve sağlık personelinin D vitamini desteği konusundaki çabalarına rağmen, 0-3 yaş grubundaki çocuklarda hala % 6 oranında raşitizm görülen bölgeler olduğu bilinmektedir (13). Aynı şekilde D vitamini yetersizliğinin doğurganlık çağındaki kadınlarda oldukça yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (14,15).

Ülkemiz bu D vitamini destek programı ile raşitizm profleksisi açısından önemli mesafeler almış olmasına rağmen, halen kırsal bölgelerde ve kentsel gecekondü bölgelerinde

D vitamini yetersizliği bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (13). Ayrıca kentsel bölgelerde iyatrojenik subklinik D hipervitaminozu da yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerle ülkemizde D vitamini ile ilgili daha kapsamlı bir sağlık programına ihtiyaç vardır (13).

Bu alışmada, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran 1–7 yaş arası sağlıklı ocuklarda 25-OH vitamin D düzeyleri ve buna etki eden faktörleri belirlemek ve Sağlık Bakanlığı tarafından rutin nerilen D Vitamini profilaksi sresinin Sivas Bölgesi için yeniden değerlendirilmesi amaçlanmıştır



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. D Vitamininin Özellikleri

Vitaminler vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. D vitamini ise güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmekte ve üretilen madde bir ön madde olup (Previtamin veya prehormon olarak isimlendirilir), karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Bu yönüyle D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok bir hormon olarak görev yapmaktadır. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonlar ile benzerdir (16). Ancak dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid hormon değildir (17). D vitamini vücutta birçok sistem üzerinde etkilerinin olması nedeniyle insanlar için en önemli vitaminlerden biridir (18).

D vitamini ilk kez 1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Tanım olarak vitaminler vücutta üretilmeyen ve dışardan alınması gereken moleküllerdir. Ancak D vitamininin deride sentez edilmesi ile başlayan süreç sonrası hücre ve dokular üzerindeki etkileri 1966'dan beri incelenmiş ve hormonal mekanizma ile D vitamini etkilerinin görülmesi sonucu 1988 yılında artık bu molekülün hormon olarak sınıflandırılması önerilmiştir (18, 19).

Bir prehormon olan D vitamininin kolekalsiferol (Vitamin D3) ve ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki ana kaynağı vardır. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin insanlardaki ana formu kolekalsiferol (vitamin D3)'dür. Kolekalsiferolün de iki ana kaynağı vardır; bunlar deride sentezlenen ve diyetle alınabilen (Hayvansal D vitamini) formlarıdır (20). Ergokalsiferol (Vitamin D2) ise bitkisel kaynaklı D vitamini'dir. Fakat kolekalsiferol ve ergokalsiferol arasında metabolik bir fark yoktur (21).

Deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D3) dünya yüzeyine erişen en kısa dalga boylu (290– 310 nm) ultraviyole B ışınlarının enerjisiyle deride 7-dehidrokolesterolden fotoizomerizasyonla yapılır ve bu endojen üretilen D vitamini, normalde insan vücudunda bulunan D vitaminin % 90-95 oranında temel kaynağıdır. Aslında güneş ışığına maruziyet engellenmediği sürece vücudun ihtiyacı olan D vitamini deride sentezlenmek suretiyle karşılanabilir (20). Yıl içinde D vitamini

üretimini en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur (22). Kolekalsiferolün diğer bir formu da diyetle alınan hayvansal gıdalarda bulunan formudur (20). D vitamini açısından zengin olan çok fazla besin yoktur, ancak somon, uskumru, ringa balığı gibi yağlı balıklar, balık ciğeri ve yumurta sarısı D vitamini açısından zengin sayılabilecek besinlerdir (23). Ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (7, 24, 25).

Diyetle alınan bir diğer D vitamini öncülü madde ise ergokalsiferoldür (Vitamin D2). Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı D vitamindir (21).

Diyetle alınan bu D vitamini öncülleri proksimal ince barsaktan emilir, şilomikronlara eklenerek lenfatik sisteme, buradan da venöz sisteme geçer. Diyetle alınan veya endojen olarak vücutta sentezlenen vitamin D2 ve vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte, gerektiği zaman dolaşıma salınmaktadır (21).

Ciltte sentezlenen veya diyetle alınan D vitamini biyolojik olarak etkisiz olduğundan aktive olması gerekir (21,26) Karaciğerde kolesterolden sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile kolekalsiferole (previtamin D3 vitamini) dönüştürülür (7, 24, 27). Oluşan Previtamin D3 ya da D2 vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimiyle hidroksilasyonuna uğrayarak 25(OH)D'ye dönüşür. 25(OH)D böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçer ve 1  $\alpha$  hidroksilaz ( CYP27B1 ) enzimi ile tekrar hidroksilasyona uğrayarak biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D haline dönüşür (21, 26). Fazla miktardaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini, 24-hidroksilaz (CYP24R) salınımını arttırmakta ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini inaktif forma çevrilip safraya atılmaktadır (21). 1,25(OH)<sub>2</sub>D metaboliti, 25(OH)D'den 100–500 kez daha aktiftir. 25(OH)D dolaşımdaki esas formdur, inaktiftir ve plazma miktarı 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamininin yaklaşık 1000 katıdır (28). Serumdaki yarı ömrünün 21 gün olması nedeniyle, yarı ömrü 6-8 saat olan ve düzeyi pek çok endokrin durumdan etkilenen 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye göre serum D vitamini düzeyini en iyi yansıtan parametre 25(OH)D'dir (29). D vitamini metabolitleri kanda albümine yapısal olarak benzeyen ve 25(OH)D (25 hidroksikolekalsiferol=kalsidiol 1,25(OH)<sub>2</sub>D' ye (1,25

dihidroksikolekalsiferol=kalsitriol) karşı yüksek afinite gösteren “D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP)” ile taşınır (26).

Aktif D vitaminin temel görevi barsaklardan P ve Ca Emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca ve P dengesini korumaktır. D vitamini yokluğunda Ca Emilimi %10–15 civarındayken, varlığında %30-80'e çıkar (9). D vitamini ayrıca böbreklerden Ca ve P geri Emilimini de artırır ama böbreklerdeki asıl Ca, P kontrolü PTH ile olmaktadır. D vitamininin hem osteoblastik, hem de osteoklastik fonksiyonların yerine getirilmesinde etkisi olduğu bilinmektedir. Organizmadaki Ca dengesi barsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki 25(OH)D vitamini düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Başka bir ifadeyle, barsaklardan Ca Emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan barsaklardan Ca ve P Emilimi sağlanırken, diğer yandan kemik mineralizasyonu sürdürülmektedir.

## 2.2. D Vitamini Kaynağı ve Sentezi

D Vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (D3 vitamini) ve besinlerle alınan kolekalsiferol (D3 vitamini), ergokalsiferol (D2 vitamini) olmak üzere üç kaynağı vardır. Diyetle alınan D2 ve D3 vitamini, ince bağırsakta miçellere katılır ve proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen D2 vitamini ve D3 vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein: DBP) ile karaciğere taşınır (30). Ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitamini karşılayacak kadar D vitamini içermez (8, 24, 25). Anne sütü yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (24, 31, 32). Çocuklarda günlük D vitamini gereksinimi 400 U olarak belirlenmiştir (24,32, 33, 34).

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95' i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu nedenle D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır. Bu sentez, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir (3,35,36).

Karaciğerde kolesterolden sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile kolekalsiferole (previtamin D<sub>3</sub>) dönüştürülür (8, 24, 27). (Şekil 2.1). 7- dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla 25 (OH) D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları 25 (OH) D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma, güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (1, 37). Güneşlenmeye bağlı deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm<sup>2</sup> başına 18-20 mJ ultraviyole B (UVB) ışını gerekmektedir (38). Vücudun % 6' sı deride hafif kızarıklık bırakan dozda (minimal erythral dose-MED) ultraviyole enerjisi ile haftada 2-3 kez beş dakika karşılaştığında yaklaşık 1.000 U D vitamini sentez edilmektedir (8,38). D vitamini sentezi için en uygun zaman dilimi saat 11 ile 15 arasındadır (32,38,39). Deriden D<sub>3</sub> vitamini sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D<sub>3</sub> sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin, provitamin D<sub>3</sub> ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu renk derililerin aynı miktarda D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (10,36). Pencere camından dalga boyları 320 nm' den düşük olan güneş ışınları geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezi açısından yararı yoktur (24,27,32).



**Şekil 2. 1.** Deride D vitamini sentezi



### 2.3. D Vitamini Metabolizması

Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan D3 ve D2 vitaminleri karaciğerde mikrozomal P450 sisteminde, 25-alfa hidroksilaz enzimi ile gerçekleşen 25 hidroksilasyon sonucu 25-hidroksi vitamin D3 25(OH)D3 ve 25-hidroksi vitamin D2'ye 25(OH)D2 dönüştürülür. 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D3 ve 25(OH)D2'yi tanımlamak için kullanılır. 25(OH)D, D vitamininin dolaşımında en fazla bulunan formudur. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25 hidroksilasyonunun %90'ı karaciğerde, %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımında 25(OH)D, D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanır ve bu bileşik böbrek tübül hücresinin plazma membranında bulunan megalin ile bağlanarak hücre içine taşınır. Burada serbest kalan 25(OH)D vitamini mitokondride sitokrom P450 enzim sistemi birlikteliğinde 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzimi ile aktif D vitamini olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D'ye dönüştürülür (40). Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfa hidroksilaz enzimi açısından zengindir. (Şekil 2.2)

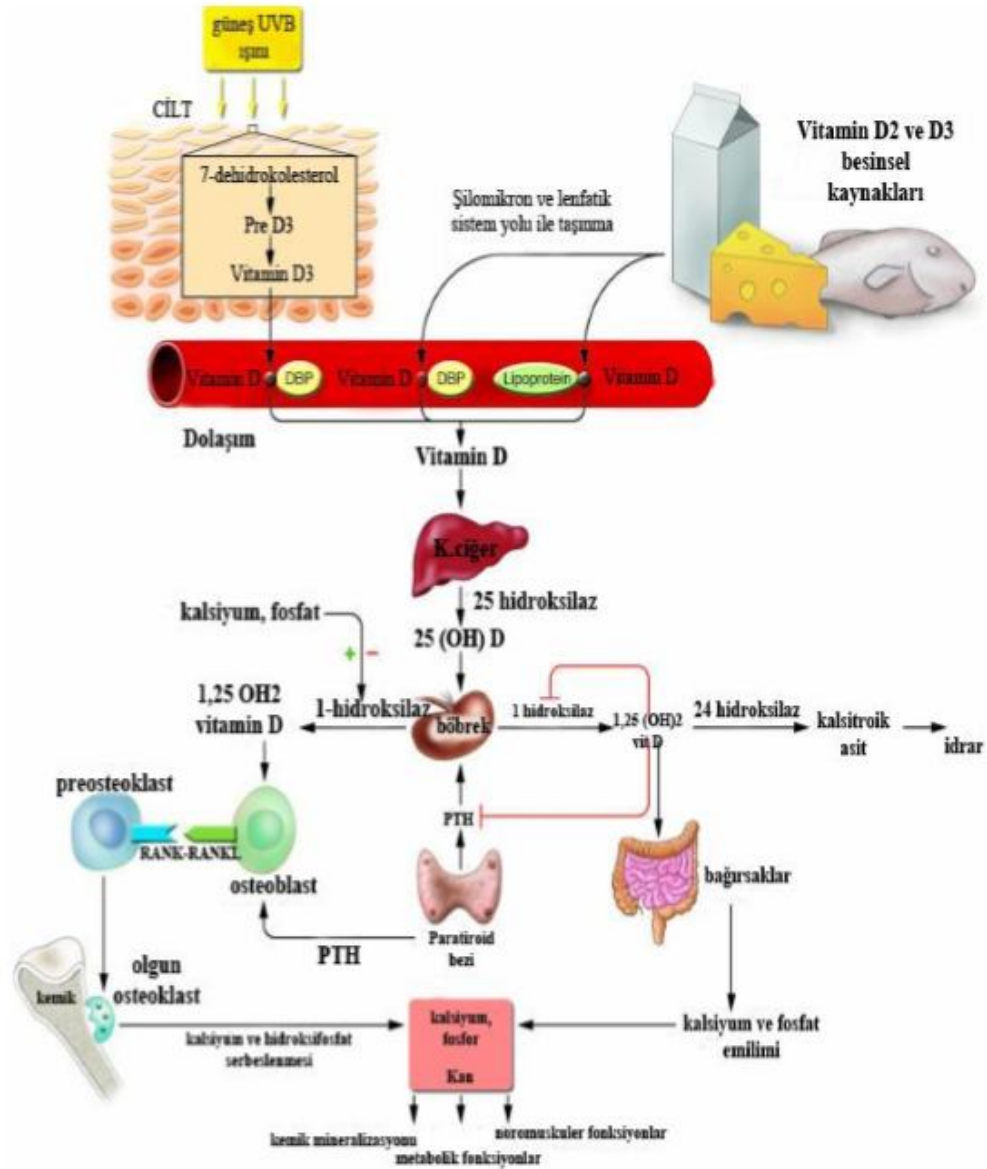
Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (19,27, 41).

Hücrelere taşınan aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D hücre içerisinde iki yolak ile işlevsellik kazanır. Bunlar "genomik" ve "nongenomik" yolak olarak adlandırılır.

Genomik yolda DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)<sub>2</sub>D hücre içine girerek vitamin D reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. 1,25(OH)<sub>2</sub>D-VDR bileşiği hücre çekirdeğinde retinoik asit X reseptörü ile birleşir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D -VDR-RXR bileşiği, deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde bulunan, D vitamini cevap elemanı (vitamin D response element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Bu etkileşim sonucunda, bağırsaklarda Ca kanallarının ve Ca bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) sentezi gerçekleşmekte ve böylece Ca emilimi sağlanmaktadır. Bu üçlü kompleks bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24-hidroksilaz) transkripte olmasına neden olurken bazı genlerin ise (enflamatuar genler, IL-2, IL-12) transkripsiyonunu azaltır.

Non-genomik yolda ise D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde ikincil mesaj yollarını aktive eder. Bu yolda sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktive edilir. Non-genomik yolda daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kas hücrelerinde, kalp kası hücrelerinde bağırsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolda psöriazis, tip I diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (42,43,44)

D vitamini metabolitleri, 24-hidroksilaz (24-OHaz) enzimi ile kalsitroik aside dönüşerek inaktif olur ve idrarla atılır. 24-OHaz enzimi D vitamininin hedef dokularında bulunur ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D tarafından regüle edilir (6). 25(OH)D plazmada yeterli seviyede olduğunda D3 vitamini yağ dokusunda depolanır. Yağ dokusundaki D3 vitamininin yarı ömrü yaklaşık 80 gündür (45).



Şekil 2. 2. D vitamini metabolizması

#### 2.4. D Vitamini Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 IU' dir (46). Ancak diğer yaş grupları için önerilen D vitamini dozu için tam bir görüş birliği oluşturulabilmiş değildir. Son yıllarda çocukların günlük D vitamini gereksinimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Genel olarak gereksinimin daha fazla olduğu görüşüne varılmıştır. Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu 50 yaşına kadar 200 U/gün, 51-70 yaş arası için 400 U/gün, sonraki yaşlar için 600

U/gün olarak D vitamini alımını önerirken (47,48), Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) Mart 2011’ de yayınladığı D vitamini diyet rehberinde 1 yaşına kadar 400U/gün, 1 yaşından 70 yaşına kadar tüm erkek ve kadınlara 600 U/gün, 70 yaşından büyüklere 800 U/gün D vitamini önermektedir (24, 32,49).

T.C. Sağlık Bakanlığı Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi kapsamında Mayıs 2005 tarihinde alınan kararla hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzı ne olursa olsun (formüla veya anne sütü fark etmez) tüm bebeklere en az bir yaşına kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400 IU/gün D vitamini verilmesini önermektedir (4, 50). Ayrıca 9 Mayıs’ ta yayınlanan Sağlık Bakanlığı genelgesine göre 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D Vitamini desteği verilmesi planlanmaktadır (50).

Bebeklerde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25 (OH)D düzeylerinin annelerinininki ile ilişkili olduğu, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici duruma geçtiği bildirilmektedir (51). Erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ya da yetersizliği açısından en önemli risk faktörünün annedeki D vitamini yetersizliği olduğu düşünülmektedir (8). Ancak bu konuda bilimsel çalışmaların yapılmasına gereksinim vardır.

## **2.5. D Vitamini Hedef Doku Yanıtları**

D vitamininin hedef doku yanıtları, kemik üzerine etkileri ve kemik dışı etkileri olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

### **2.5.1. D Vitamininin Kemik Üzerine Etkileri**

1,25 dihidroksivitamin D, kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili olan hormonlardan biridir. Bu hormon, ince barsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun enterositlerden aktif transportunda önemli bir rol oynadığına inanılan calbindin 9K’nin majör indükleyicisidir. Barsak epitelinde bulunan iki major kalsiyum taşıyıcısı, TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potential vanilloid), de D vitaminine duyarlıdır. Aktif D vitamini, ince barsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu arttırarak intestinal kalsiyum emiliminin etkinliğini arttırır (52).

VDR, osteoblastlardaki bazı genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu sayede aktif D vitamininin Tip I Kollajen sentezinin baskılanması ve osteokalsin, osteopontin ve kemik matriks proteinleri sentezinin arttırılması gibi etkileri ortaya çıkar (52,53). VDR, sadece osteoblastlar üzerinde bulunur. PTH ile birlikte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK (receptor activator nuclear factor-kappa B ) Ligandının ekspresyonunu arttırır. Bu mekanizma ile aktif D vitamini kemik rezorpsiyonunu düzenler (52). Yapılan çalışmalar D vitamininin esas etkisinin kalsiyum ve fosfor emilimini uyararak kemik mineralizasyonunun uygun koşullarda devam etmesini sağlamak olduğunu göstermiştir.

VDR ayrıca paratiroid bezi üzerinde de bulunur. Paratiroid bezinden salgılanan hormon olan parathormon, böbrek ve kemik hücre yüzeylerindeki reseptörlere bağlanarak kan kalsiyumunu arttırır, böbrekte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sentezini arttırarak kalsiyumun barsaktan emilimini arttırır, kemik rezorpsiyonu ve döngüsünü arttırır (52).

Aktif D vitamininin ise paratiroid hücreler üzerinde anti-proliferatif etkilerinin bulunduğu ve iyonize kalsiyumun kan ve hücre dışı sıvılardaki düzeyini hassas şekilde kontrol eden PTH'nın gen transkripsiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (52,54) (Şekil2.2).

### **2.5.2. D Vitamininin Kemik Dışı Etkileri**

Vitamin D reseptörünün ilk saptandığı dönemlerde D vitamininin sadece kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmekteydi. Bu sebeple, vitamin D yetmezliği olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada işaretlenmiş  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  hayvanlara verilmiş ve şaretli D vitamininin hemen tüm çekirdekli hücrelerde biriktiği saptanmış (55). Bunu takiben yapılan çalışmalarda VDR'nin cilt, kolon, beyin, pankreas, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajların da içinde olduğu birçok doku ve organda bulunduğu tespit edilmiştir (56) (Tablo2.1).

### **2.6. D Vitamini Reseptörleri (Vdr)**

D vitamininin reseptörleri (VDR); böbrek, bağırsak, osteoblastlar, paratiroid, pankreas adacık hücreleri, beyin hücreleri, meme epiteli gibi hedef hücrelerde

sitoplazma ve nükleus içinde bulunmuştur (57,58) (Tablo 2.1). Bunlar steroid ve tiroid hormon reseptörlerine özellikleri bakımından benzer. VDR'e en yüksek afinitesi olan madde  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  'dir. Gerek böbrekte  $1\alpha$ -hidroksilaz aracılığıyla gerekse hücre içerisinde lokal olarak üretilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  'nin VDR ile birleşmesini Retinoik asit X reseptörü (RXR) güçlendirir. VDR/RXR kompleksi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  varlığında DNA'nın küçük dizilerine bağlanır. Bu dizilere D vitaminine cevap veren elementler (VDRE) denir. VDRE'ler 200 kadar genin (osteokalsin osteopontin, kalbindin, 24-hidroksilaz gibi) transkripsiyonunu modüle ederek hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol eder (59).

**Tablo 2. 1.** Sitoplazma veya çekirdeklerinde D vitamini reseptörü olan doku ve hücreler

İnce bağırsak	Hipofiz
Kalın bağırsak	Nöron
Kas	Plasenta
Osteoblast	Deri fibroblastları
Distal renal tübülüs	Kıkırdak
Paratiroid	Karaciğer
Adacık, pankreas	Prostat
Epiderm	Yumurtalık
Monosit	Keratonosit
B hücresi(transforme)	Endotel (aort)
T hücresi (aktive)	Mide(endokrin hücreler)

### 2.7. D Vitamini Düzeylerini Belirlemede $25(\text{OH})\text{D}$ Vitamini

D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamin ve  $25(\text{OH})\text{D}$  vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. Serum  $25(\text{OH})\text{D}$  vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir (1,32). D vitaminin biyolojik olarak aktif şekli  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini olup yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-6 saat olup, plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum  $25(\text{OH})\text{D}$  vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamin değerleri etkilenmemektedir (60). Biyolojik olarak aktif form olan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vitamini ölçümü D vitamini düzeyi değerlendirilmesi için ideal değildir. Çünkü yarılanma ömrü 3-6 saat kadar kısa ve

dolaşan kan düzeyi 25 (OH) D vitaminine göre 1000 kat daha düşüktür. Eğer hastada D vitamin yetersizliği varsa barsaktan kalsiyum emilimi azalmakta ve buna bağlı olarak iyonize kalsiyum düzeyi azalır, paratiroid bezinden PTH sentezi ve salınımı artar. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini yapımı artar. Böylece böbrekten kalsiyum geri emilimi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D vitamini seviyeleri normal veya artmış saptanabilmektedir (1,32,61). D vitamini, PTH ve kalsiyum arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği; PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)D vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir.

PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)D vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi 15 ng/ml (37,5 nmol/L) altına indiğinde parathormon düzeyi arttığı gösterilmiştir. Böylece erişkinlerde eşik değer 15 ng/ml olarak kabul edilmektedir (62,63). Çocuklarda D vitamini yeterliliği için belirlenmiş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 11 ng/ml (27,5 nmol/L) altında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (27,64).

Serum 25(OH)D vitamini düzeyinin; <20 ng/ml olması eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml olması normal, >150 ng/ml olması intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (1,65,66). Son zamanlarda 25(OH)D vitamini düzeyi için yapılan değerlendirme; <20ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml yetersizlik, 32-100 ng/ml yeterlilik, 54-90 ng/ml güneşli ortamda bulunan kişilerdeki yeterlilik değerleri, >100 ng/ml fazlalık, >150 ng/ml intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir (38).

**Tablo 2. 2.** Serum 25(OH)D vitamini değerlerinin yorumu

25 (OH) D vitamini düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

### 2.8. D Vitamini Eksikliği

D vitamininin çoklu sistemler üzerindeki fizyolojik etkileri göz önüne alındığında ve patolojilerin önlenmesi için gerekli kritik değerler incelendiğinde bugün yeterlilik sınırı 30 ng/mL olarak belirlenmiştir. Kanda D vitamini seviyeleri ve yorumu tablo 2.3’de verilmiştir (67).

**Tablo 2. 3.** D vitamini seviyeleri ve yorumu

D vitamini düzeyi		Yorum
ng/mL	nmol/L	
>30	>75	Yeterlilik
20-30	50-75	Yetersizlik
<20	<50	Eksiklik

Bu tanımlamalara göre bugün dünyadaki tüm çocuk ve erişkinlerin %30-50’sinde; Avrupa, Amerika ve Kanada’daki erişkin erkek ve kadınların ise %20-100’ünde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (67,68).

İnsanlar için D vitamininin en önemli kaynağı güneşten gelen UV-B ışınlarıdır. Dolayısıyla bu ışınların cilde girişine mani olan her türlü faktör D vitamini eksikliğine sebep olabilir (Şekil 2.2); (67)



Son yıllarda UV radyasyonun çeşitli cilt kanserlerine sebep olduğu yönünde yapılan bilimsel yayınlar ve bu etkiden korunmak amacıyla, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanılmasının teşvik edilmesi, söz konusu durumun önemli bir sebebidir. Literatürde güneş koruma faktörü 15 olan güneşten koruyucu kremlerin UV-B radyasyonu %99 oranında absorbe ettiği ve bu kremlerin kullanımı sonucu deride D vitamini sentezinin %99 oranında azaldığını gösteren yayınlar vardır. (69)

Kapalı giyim tarzı da yine UV ışınlarının cilde ulaşmasını engellemek yoluyla D vitamini seviyelerinin düşük olmasına yol açar. (70)

Ten rengi koyu olan bireylerde ciltte fazla miktarlarda bulunan melanin de UV-B radyasyon için önemli bir absorbandır ve bu nedenle Afro-Amerikalılarda ve esmer tenli kişilerde D vitamini sentezi açık tenli kişilere göre önemli oranlarda düşüktür (71). Yüksek enlemlerde, erken sabah ve geç öğleden sonra saatlerinde ve kış mevsiminde güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı açı olan Zenith açısının daha büyük olması ve ışınların daha fazla mesafe katetmesi nedeniyle atmosferi geçip cilt yüzeyine ulaşan UV-B fotonlarının miktarı azalır (72). Bu nedenle kuzey ve güney yarım kürede özellikle 33. enlemin sırasıyla kuzey ve güneyinde kalan bölgelerde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hiç gerçekleşmemektedir (73).

D vitamini eksikliğinin bir diğer önemli sebebi yaşla ciltte, D vitamini prekürsörü olan 7-dehidrokolesterol konsantrasyonunun azalmasıdır. Buna göre 70 yaşındaki bir insanda ciltteki 7-dehidrokolesterol miktarı genç erişkindekinin %25'i kadardır ve sonuç olarak D vitamini sentezi de %75 azalmıştır (74). D vitamini yağda çözünen bir vitamin olduğu için obez kişilerde vücut yağ havuzunda daha fazla sekestre olur ve bu nedenle obezite D vitamini eksikliği için bir risk faktörüdür (75).

Oral yolla alınmış olan D vitamininin barsaklardan emilimini engelleyen Crohn, Whipple, Çöliak hastalıkları ve kistik fibrozis gibi malabzorpsiyonla giden durumlar, ayrıca karaciğer ve böbreklerdeki hidroksilasyon reaksiyonlarının bozulduğu hepatik ve renal yetmezlikler de D vitamini eksikliği sebebi olabilir (67).

Ayrıca bazı antiepileptikler, glukokortikoidler, Rifampisin ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar da eksikliğe yol açabilir (67).

Bugün D vitamini eksikliği tüm dünya üzerinde neredeyse bir pandemi halini almıştır. Daha önce bahsedilen, eksikliğinin çoklu sistemler üzerindeki olumsuz etkilerine ilaveten Amerika’da 2008 yılında yapılan ve tüm populasyonu yansıtan bir çalışmada D vitamini seviyesi 17,8 ng/ml’nin altında olan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde %26 artış olduğu tespit edilmiştir (76). Tüm bu bilgilerin ışığında D vitamininin günümüzdeki önemi giderek artmaktadır.

### **2.8.1. D Vitamini Eksikliği Risk Faktörleri**

Yeterli vitamin D sentezi çeşitli faktörlere bağlıdır. En önemlilerinden biri; güneş (ultraviyole) ışınlarının epidermisten geçişinin olmasıdır. Uzun süre kapalı ortamlarda kalma ve yaygın güneş koruyucu kullanımı; daha az vitamin D üretimine neden olmuştur. Hangi enlemde ve yılın hangi sezonunda olduğuna bağlı olarak ultraviyole ışınlarının miktarı ve kalitesi değişir. Ciltte vitamin D üretimi, kasımdan marta kadar > 42° (Boston) enlemlerinde azalmaktadır (77).

Vitamin D üretimini azaltan diğer faktörler; yaşlanma, koyu tenli olma, kapalı giyim, obezite, vejeteryan olma, malabsorbsiyona neden olacak hastalığa (kistik fibrozis, kolestatik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kısa barsak sendromu vb.) sahip olmaktır (78). Mevsimsel değişim gebelikte vitamin D eksikliği riskini arttırmaktadır. Kış aylarında yaz ayları ile kıyaslanınca daha yüksek prevalansta vitamin D eksikliği görülmektedir (79).

### **2.8.2. Türkiye’de D Vitamini Yetersizliği ile İlgili Durum**

Türkiye’de D vitamini eksikliği uzun süredir çocuk sağlığının önemli bir konusu olmuştur. Raşitizmin sıklığı, ilk 1 yaşa ücretsiz D vitamini dağıtılmadan önce bölgesel araştırmalara göre % 1,67 ve %19 arasında değişmekte, ortalama %6 olarak kabul edilmekte idi. En sık etkilenen yaş grubu ise 3 ay – 2 yaş arası olarak saptanmıştır (80).

Ülkemizde 2005 yılında 0-12 ay yaş aralığındaki tüm bebeklere günde 400 IU D vitamini verilmesini öngören, sağlık merkezlerinden ücretsiz olarak D vitamini dağıtılmasına dayanan bir program başlatılmıştır. Erzurum’da 1998 yılında 0-3 yaş arası poliklinik başvurusunda bulunan çocuklarda %6 olarak saptanmış olan rikets sıklığının 2008 yılında %1 civarına düştüğü bildirilmiştir (13,81). Bununla beraber, 2010’da 2-24 ay arasında olan ve günde 400 IU D vitamini aldığı belirtilen 148

çocukta yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliği 2-6 ay arasında %27, 6-12 ay arasında %8, 12-24 ay arasında %30 oranında saptanmıştır (82). Bu veriler programın halen güçlendirilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ülkemizde, maternal D vitamini eksikliğinin de önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Verilere göre doğurganlık çağındaki kadınlarda ve/veya gebelerde D vitamini eksikliği ve yetersizliği %46 ila %100 oranındadır. Risk faktörleri ise düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ve örtünme olarak belirlenmiştir (83,84).

Maternal D vitamini eksikliği bebeklerin yetersiz D vitamini deposu ile doğmalarına sebebiyet vermekte, aynı zamanda bu annelerin sütünde de D vitamini düzeyi yetersiz olmaktadır (85). Bu nedenle D vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklere D vitamini desteği verilmez ise bu bebeklerde yaşamın ilk üç ayında konjenital rikets görülme riski artmakta ve bu vakalarda hipokalsemi ile başvuru oranı yüksek bulunmaktadır (86). Hatun ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları bir incelemede, çoğunluğu anne sütü ile beslenen, yaşları 32 ila 112 gün arasında değişen 42 erken dönem rikets vakasının %78'inin hastaneye hipokalsemik konvülsiyon ile başvurdukları saptanmıştır (87). Bu bilgiler ışığında, gebelerde D vitamini suplementasyonu yapılması ve tüm bebeklere doğar doğmaz D vitamini desteğinin başlanması önem kazanmaktadır.

2011 yılından itibaren ülkemizde tüm gebelere gebeliğin 12. haftasından doğumdan sonraki 6. Aya kadar günde 1200 IU D vitamini suplementasyonu yapılmaktadır. Nitekim, gebelikte D vitamini eksikliği sadece bebekte değil, annede de bir dizi probleme neden olabilmektedir. D vitamini eksikliğinin gebelikte preeklampsi, gestasyonel diyabet, prematur doğumda artış gibi komplikasyonlarla ilişkili olabildiği bildirilmiştir (88). Bu açıdan gebelerde D vitamini takviyesinin yapılması, hem anne hem de bebek sağlığı açısından önem taşımaktadır. Aynı zamanda, yeterli D vitamini sentezi için hamile kadınların ve bebeklerin günde 10-15 dakika süre ile öğle saatleri dışında güneşe çıkartılması teşvik edilmelidir. Çocuklar güneşlendirilirken doğrudan güneş ışınlarına temas etmesi gereklidir. Güneşteki morötesi ışınlardan olan UV-B'nin dağılmadan hedefe ulaşabilmesi ve D vitamini sentezini sağlayabilmesi için açık bir havada atmosfere dik açıyla gelmesi ve başka bir fiziksel etkenle karşılaşmaması gerekmektedir. Bu nedenle güneşlenmede özellikle öğle saatlerinin seçilmesi önem taşımaktadır (89).

D vitamini eksikliği açısından diğer risk taşıyan bir grup, kemik kitlesinde artış görülen ve bu nedenle kalsiyum ve D vitamini gereksinimi fazla olan adolesan grubudur. Ülkemizde Ölmez ve arkadaşlarının İzmir’de adolesan kızlarda kış sonu döneminde yapmış oldukları çalışmada D vitamini yetersizliği bir bölgede %59, diğer bir bölgede %15 saptanmıştır. İki bölge arasındaki farkın nedeni olarak sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi farklılığı öne sürülmüştür (90). Hatun ve arkadaşlarının Kocaeli ilinde 13-17 yaş arasındaki kız çocukları arasında yapmış olduğu çalışmada ise, D vitamini eksikliği oranı %21, D vitamini yetersizliği oranı %43 saptanmıştır (91).

Adolesan dönemi için verilmesi gereken D vitamini takviyesi konusunda bir uzlaşma yoktur. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)’de Food and Nutrition Board adolesan dönemi için 600 IU/gün D vitamini takviyesini yeterli görürken, birçok D vitamini uzmanına göre bu doz yetersizdir (92,93). Tablo 2.4’de “Vitamin D Council”, “Endocrine Society” ve “Food and Nutrition Board”ın D vitamini takviyesi önerileri listelenmiştir (94).

**Tablo 2. 4.** D vitamini takviye önerileri (94)

	<b>Vitamin D Council</b>	<b>Endocrine Society</b>	<b>Food and Nutrition Board</b>
0-1 yaş	1000 IU/gün	400-1000 IU/gün	400 IU/gün
Çocuk	Her 12,5 kg’a 1000 IU/gün	600-1000 IU/gün	600 IU/gün
Erişkin	5000 IU/gün	1500-2000 IU/gün	600 IU/gün, yaşlılar için 800 IU/gün

Adolesan dönemi için D vitamini takviye dozlarında önemli bir nokta da obezite, ilaç kullanımı (glukokortikoid, antikonvülzan, anti-hiv vb.), kronik malabsorpsiyon gibi sebeplerin D vitamini takviye dozunun artırılmasını gerektirebileceğidir. Bu nedenle bu çocuklarda D vitamini durumunun 25-OHD, PTH düzeyi, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile değerlendirilmesi ve destek tedavi verilenlerde D vitamini düzeyinin 3 ayda bir kontrol edilmesi önerilebilir (95).

**Tablo 2. 5.** D vitamini düzeyini etkileyen faktörler.

<b>1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı</b>
Etnik ve genetik farklılıklar
Yaş
Cilt pigmentasyonu
Güneş koruyucu kullanımı
Mevsimler ve enlem
Dışarıda geçirilen süre
Kapalı giyinme
Obesite
Atmosferik hava kirliliği
D vitamini içeriği düşük olan besinlerin tüketilmesi
<b>2. D Vitamini metabolizması bozuklukları ve yetersiz emilimi</b>
Kolestatik karaciğer hastalıkları
Renal hastalıklar
Pankreatik yetmezlik
Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital)

### 2.8.3. D Vitamini Eksikliğinin Epidemiyolojisi

Birçok vertebralı canlı D vitamini ihtiyaçlarını güneş maruziyeti ile sağlamaktadır (96). Güneş ışığına yetersiz maruziyet sonrası raşitizm gelişimi ilk defa 1822’de Sniadecki tarafından tanımlanmıştır (97). 290-315 dalga buyundaki UVB ışınlarına maruziyetin raşitizmi önlediği ve tedavi ettiğinin anlaşılmasına kadar yüz yıl geçmiştir. 1930’lu yılların başlarında Amerika’da raşitizmi önlemek amacıyla güneş ışığı maruziyetinin yararlarını anlatan ve aileleri bilgilendiren kurum organize edilmiştir (1). 1930’lu yıllarda Amerika ve Avrupa’da sütün 100 IU D vitamini ile zenginleştirilmesi raşitizmi önlemede etkili bulunmuştur. Daha sonra 1950’li yıllarda Büyük Britanya’da hiperkalsemi patlaması yaşanınca sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi bunun nedeni olarak suçlandı ve sütün D vitamini ile zenginleştirilmesi yasaklandı (98). Sonraki yıllarda Finlandiya ve İsviçre sütü D vitamini ile zenginleştirmeye başladı. Amerika’da süt ve yoğurt, margarin gibi süt ürünleri, kahvaltılık gevrekler D vitamini ile zenginleştirilmektedir. İngiltere’de D

vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve suplemantasyon diyetteki D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır (62)

D vitamini eksikliğinin zenginleştirilmiş besinlerle önlenebileceği ve riketsin gözlenmeyeceği düşünülürken, son zamanlarda D vitamini eksikliği yeniden keşfedildi ve D vitamininin rikets dışında birçok hastalıkta rol oynayabileceği çalışmalarda gösterildi (62)

Bener ve ark. nin 16 yaş altındaki 458 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada, D vitamini eksikliği 11-16 yaş grubunda %61,6, 5-10 yaş grubunda %28,9 ve 5 yaş altında %9,5 olarak tesbit edilmiştir (99)

Andıran ve ark.nin 0-16 yaş grubu 440 çocuk ve adölesanda yaptığı çalışmada, populasyonun %40'ında serum D vitamini 20 ng/ml'nin altında tesbit edilmiştir. 66 hastada (%15) ise D vitamini yetersizliği saptanmıştır (100)

## 2.9. Kalsiyum

Tüm vücut Ca'unun %99'u kemiklerde amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri ekinde bulunur. Kemikler vücuda mekanik destek sağlaması yanı sıra kalsiyum deposu görür (101,102). Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumda bulunan Ca'un %50'si iyonize halde bulunurken %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteine bağlı Ca'un %80-90'ı albümine bağlıdır. Bir gram albümin 0.8 mg/dl Ca bağlar (103). Serum Ca konsantrasyonu süt çocukluğu döneminde 8.8-10.8 mg/dl arasında değişir (104).

Diyetle alınan Ca'un %20-30'u duodenum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca'un ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Anne sütünde 34 mg/dl, inek sütünde 120 mg/dl ve endüstriyel mamalarda ortalama 60 mg/dl Ca bulunur. Ca düzeyi düşük olmasına rağmen, Ca/P oranının 2 olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütünden Ca emilimi yüksek orandadır. Günlük Ca ihtiyacı; süt çocukluğu döneminde 500-600 mg, daha büyük çocuklarda 800 mg dır (104). Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma barsaktan Ca emilimidir.

### **Kalsiyum Barsaktan Emilimini Düzenleyen Etmenler (103);**

1. Vitamin D: Kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır.
2. PTH:  $1,25(OH)_2D_3$  sentezini arttırarak indirek olarak etkiler.
3. Kalsitonin: Normalde etkisizdir; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında  $1,25(OH)_2D_3$  sentezini arttırarak indirek olarak etkili olur.
4. Seks steroidleri:  $1,25(OH)_2D_3$  sentezini uyararak indirek olarak etkiler.
5. Glukokortikoidler: Direkt ile barsaktan Ca emilimini inhibe eder.
6. Diyetteki laktoz miktarı ve Ca/P oranının 2 olması Ca absorpsiyonunu artırır.
7. Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asit barsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır
8. Barsak içeriğinin asidik olması Ca emilimini artırır (103).

### **Kemikte Ca Metabolizmasını Düzenleyen Etmenler;**

1. Vitamin D: Kemikte reseptörü olmamasına rağmen indirek etkileri mevcuttur. Akut olarak yüksek doz D vitamini, monositlerden osteoklast yapımını uyararak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu artırır.
2. Parathormon: Osteoklastik aktiviteyi uyararak Ca rezorpsiyonunu artırır.
3. Kalsitonin: Kalsitoninin en önemli görevi hızlı büyüme, gebelik ve laktasyon döneminde osteoklastik aktiviteyi azaltarak iskeleti korumaktır.
4. Prostaglandinler: Prostaglandin E düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır (103).

### **Böbrekte Ca Metabolizmasını Düzenleyen Etmenler;**

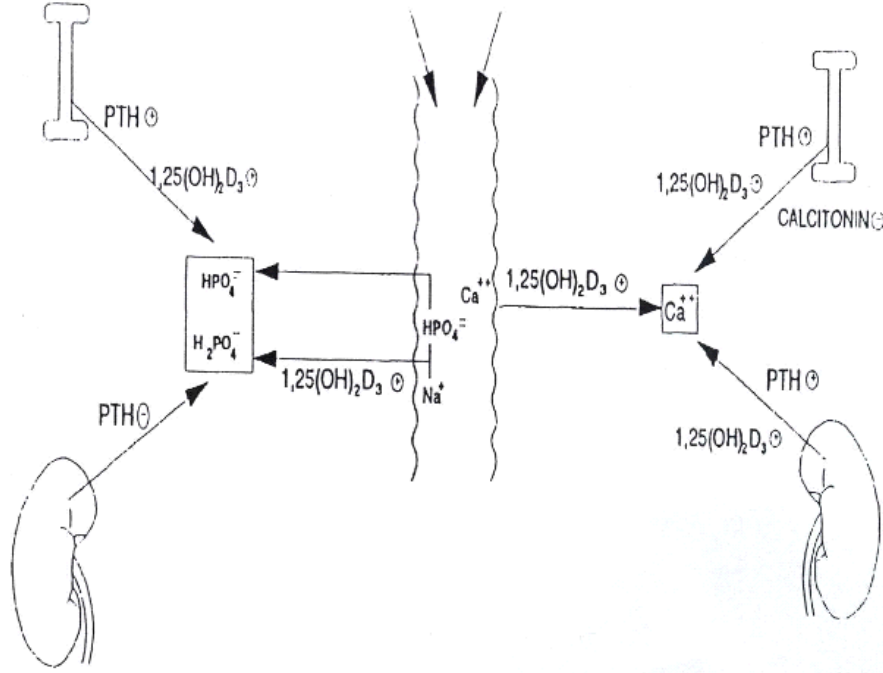
Sağlıklı bireylerde böbreklerden atılan Ca miktarı çok çeşitli etkenlere bağlıdır. Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya sebep olmaz. Ancak malabsorpsiyon veya osteomalazide olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir.

Glomerüllerden ultrafiltre olan kalsiyumun, %50-70'i proksimal nefrondan, %30-40'ı proksimal tubülün son kısmı ile distal tubülden, %10 kadarı ise distal nefrondan olmak üzere %97-99'u geri emilir. Sitrat, fosfat, glukonat ve sülfat gibi anyonlarla kompleks yapmış kalsiyuma göre ultrafiltrattaki iyonize kalsiyum tübül hücreleri tarafından daha kolaylıkla geri-emilebilir. İdrar pH'sı düşükçe anyonlarla kompleks yapmış kalsiyum miktarı azalır (105).

Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrara atılan Ca miktarını artırır. Akut yada kronik serum P yükselmesi idrara Ca atılımını azaltırken serum P düzeylerindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır (106,107).

Hem PTH, hem de vitamin D idrara atılan kalsiyum miktarını azaltır. Ancak etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. PTH'un proksimal ve özellikle de distal tubülüs bölgelerini etkileyerek antikalsiürik etki gösterdiği belirtilmektedir. PTH etkisiyle proksimal tubülüs hücrelerinde sentez edilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ise, distal tubülüsler üzerindeki bu antikalsiürik etkiyi artırır. Vitamin D veya PTH'dan herhangi birinin yokluğunda idrara atılan Ca miktarında artış olabileceği, her ikisinin de eksikliğinde ise hiperkalsiürinin daha da belirginleşeceği bildirilmektedir (108). Kalsiyum atılımı diüurnal ritim gösterir ve en yüksek değerlere öğle zamanı ulaşır. Hiperkalsemi ise PTH sekresyonu azalır, renal kalsiyum atılımı artar, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu baskılanır ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ilişkili barsaktan kalsiyum emilimi azalır.





**Şekil 2. 3.** Kalsiyum ve fosfor dengesini etkileyen faktörler

### 2.10. Fosfor

Total vücut fosforunun % 85'i kemikte kristaloid yapıda (Ca, P tuzları şeklinde), % 15'i ise hücre içi ve dışı sıvılarda bulunur. Hücre dışı sıvıda bulunan P, üç fraksiyonda bulunur: iyonize, proteine bağlı ve kompleks yapıda. Serum inorganik P'un % 10'u proteine bağlı, % 35'i Na, Ca ve Mg ile kompleks yapıda, geri kalan % 55'lik kısım ise iyonize halde bulunur (107). Serum P yoğunluğu yaş ile değişkenlik gösterir (Tablo 2.6).

Vücuttaki tüm minerallerin % 22'sini P oluşturmaktadır. Bunun yaklaşık % 80'i erimeyen kalsiyum fosfat şeklinde dişlerde ve kemiklerde bulunur. Kalan % 20'si metabolik olarak çok aktiftir. Organik fosfat yapısal element olarak proteinlerin, yağların, karbonhidratların ve nükleoproteinlerin bileşiminde bulunur. Hüresel düzeyde enerji değişimlerinde organikfosfat molekülleri olan ATP-ADP önemli rol oynar. İnorganik P ise Ca ile birlikte kemik dokusunun ana bileşenidir. P emilimi diyetteki Ca miktarı ile ters orantılıdır. Besinlerle alınan P'un % 50-70'i

emilirken anne sütündeki P'un % 85'inin emildiği gösterilmiştir. P homeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımının kontrolüdür. P'un % 70'i proksimal, % 30'u distal tübüslerden reabsorbe edilir (108).

**Tablo 2. 6.** Normal fosfor değerleri

Yenidoğan	4.3-9.4 mg/dl
1-5 aylar	4.8-8.1 mg/dl
6-24 aylar	4.4-6.8 mg/dl
2-3 yaşlar	3.6-6.5 mg/dl
Prepubertal çocuklar	3.6-5.6 mg/dl
Puberte	3.3-6.0 mg/dl
Puberte Sonrası	2.5-4.3 mg/dl

Böbrekten P atılımını etkileyen faktörler şunlardır (109, 110):

1. D vitamini: Tübüler P reabsorbsiyonunu stimüle eder. Ca seviyesindeki düşüklük böbrekten 1- $\alpha$  hidroksilaz salınımını artırarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini artırır. Bu da P'un bağırsaktan emilimini ve böbrekten reabsorbsiyonu artırır.

2. PTH: P reabsorbsiyonunu inhibe ederek idrarla atılımını artırır.

3. Büyüme hormonu: P reabsorbsiyonunu uyararak atılımını artırır.

4. Fibroblast growth faktör 23 (Fosfatonin): Humoral bir mediyatör olarak tanımlanır ve P reabsorbsiyonunu inhibe ederek fosfatüri yapar. Bazı kalıtsal hipofosfatemik rikets tiplerinde etkilidir.

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

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

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

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

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

Bağırsaklardan P emilimini etkileyen Faktörler (110);

1. D vitamini, doğrudan P emilimini artırır.
2. PTH, etkisini  $1,25(OH)_2D_3$  seviyesini artırarak dolaylı gösterir.

Kemikte P metabolizmasını düzenleyen faktörler (110);

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

Sağlıklı kişilerde serum P düzeyleri sirkadyen ritm göstermektedir. Sabah erken saatlerde en düşük, gece yarısından sonra ise en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Diyetteki miktarının azalması veya artması öğleden sonra ve geceki P değerlerini etkilemektedir. Bu nedenle özellikle P bağlayıcı ajanların tedavide kullanıldığı böbrek yetmezliği olan hastalarda kan örnekleri öğleden sonra alınmalıdır. İnsülin veya glukozun i.v. infüzyonu, karbonhidrattan zengin yemek, akut solunumsal alkaloz, epinefrin infüzyonu veya endojen alımı ile serum P konsantrasyonu akut olarak düşürülebilir (110).

### 2.11. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP, dört izoenzime sahip çinko içeren bir glikopeptittir. İnsanda bu izoenzimler; karaciğer, kemik ve böbrek kaynaklı dokuya özgül olmayan (tip 1), plasental (tip 2), germ hücre ya da plasenta benzeri (tip 3) ve intestinal (tip 4) tipler

olarak sınıflandırılmaktadır. Serum ALP aktivitesi yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Hayatın ilk üç ayında ALP aktivitesinde orta derecede bir yükselme gözlenirken, pubertede büyüme hızı ile ilişkili olarak normalin iki-üç katına kadar çıkmakta ve takip eden 1-2 yıl içinde normal erişkin değerlere gerilemektedir. Fetal ve plasental dokudaki üretim nedeniyle, gebelikte de ALP aktivitesi fizyolojik olarak normalin iki-üç katına kadar çıkmaktadır (111).

Rikette yüksek ALP aktivitesi kemik kaynaklı olup, böbrek ALP aktivitesindeki hafif azalma dışında diğer doku ALP aktivitelerinde bir değişiklik yoktur. Rikette osteoblastik aktivitedeki artışı yansıtmak üzere ALP aktivitesi artmaktadır, bu demineralize kırık ve osteoid dokuda yapım artışına bağlı olarak osteoblastlardaki aşırı proliferasyon nedeniyledir. Osteoblastların ALP'den zengin oldukları iyi bilinmektedir. Bu hücrelerin ani büyümesi sonucu ALP'yi hücreden dışarı attıkları sanılmaktadır (112). ALP aktivite yüksekliği, riketteki biyokimyasal değişikliklerin en erken görülenidir. Bu hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak orta ya da yüksek derecededir. Normalde serum ALP aktivitesi 100–330 IU/L'dir (113). ALP aktivitesindeki artışta cinsle ilgili farklılıklar olduğu bilinmektedir. Örneğin Yunanistan'da yapılan bir çalışmada D vitamini almayan erkek çocuklarda ALP aktiviteleri, kızlardan istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (114). Yine aynı çalışmada ALP aktivitesi yüksek olan çocuklarda riketsin en az 2 klinik bulgusunun olduğu saptanmıştır. Riketsin radyolojik bulgularının değerlendirilmesinde de serum ALP aktivitesi önemli bir ölçüttür. Bir çalışmada ek doz D vitamini alan çocukların % 4-6'sında, almayanların ise % 13'ünde anormal ALP aktiviteleri saptanmıştır (115). Ağır malnutrisyonu olan riketslilerde ALP aktiviteleri yükselmeyebilir (116).

Selim geçici hiperfosfazemi (SGH) ilk kez 1977 yılında Posen ve ark. (116) tarafından tanımlanmış ve 1985 yılında tanı kriterleri geliştirilmiştir. SGH tanısı, 5 yaşından küçük çocuklarda serum ALP aktivitesi normalin 3-50 katı yüksekliğindeyken, ALP yüksekliğiyle ilişkili semptomların bulunmaması, ya da ishal, kusma, üst solunum yolu enfeksiyonu, konvulziyon ve gelişme geriliği gibi ilişkisiz semptomların varlığı, klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer veya kemik hastalığının bulunmaması, ALP izoenzim analizinde kemik ve/veya karaciğer

fraksiyonunda artış saptanması ve serum ALP aktivitesinin 4 ay içinde normale dönmesi ile konulmaktadır (117).

### 2.12. Magnezyum

Erişkin bir insanın vücudunda bulunan Mg yaklaşık 25 gramdır. Bunun % 60-70'ı kemikte geri kalanı ise kas ve yumuşak dokularda hücre içerisinde bulunmaktadır. Hücre içindeki Mg'un büyük çoğunluğu adenosin difosfat, adenosin trifosfat, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenlerine bağlıdır. Enzimler için kofaktör olarak enerji metabolizması, protein ve nükleik asit sentezinde; ayrıca membran transportu ve hücre içi sinyal iletiminde görev alır. Total vücut Mg'un sadece % 1' i hücre dışı sıvıda bulunur; bunun % 30' u protein bağlı, % 60-65' i serbest ve %5-10' u sitrat, fosfat, okzalat gibi anyonlarla kompleks yapmış haldedir. Normal total plazma Mg konsantrasyonu 1.7-2.3 mg/dl (0.71-0,96 mmol/L)'dir. Vücut Mg dengesi intestinal emilim ve renal atılım arasındaki dengeye bağlıdır. Gastrointestinal sistemden emilimindeki bozulma en sık görülen hipomagnezemi nedenidir. Malabsorbsiyon, kronik ishal ve steatoresi olan hastalar, ince bağırsak bypass cerrahisi sonrasında, ileostomili hastalarda, loop ve osmotik diüretik kullananlarda ve ilaçlara bağlı olarak (aminoglikozid, amfoterisin B, sisplatin, siklosporin ve foskarnet) hipomagnezemi gelişebilir. Hipomagnezemi genellikle hipokalemi ve hipokalsemi ile birlikte görülmektedir. PTH salınımının inhibisyonu ve iskelet sisteminin PTH etkilerine direnci nedeni ile hipokalsemi izlenir. Hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalsemi ve hipokalemi düzelmemektedir. Mg eksikliği genellikle asemptomatiktir. İlk belirtiler karnın ağrısı, bulantı, kusma ve letarjidir. Nörolojik bulguları hipokalsemide görülenlere benzer. Hiperrefleksi, karpopedal spazm, tetani, konvulsiyon, Chvostek's ve Trousseau's belirtileri varlığı gibi. EKG'de QRS' de genişleme, QT mesafesinde uzama ve T sivrileşmesi görülür. 'Torsades de pointes', premature ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon da bildirilmiş olup İ.V. Mg-sülfata yanıt alınmıştır. Mg eksikliği ve alım azlığı inme, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve astım için risk faktörüdür (110).

### 2.13. Paratiroid Hormon

PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 9,5 kD ağırlığında 84 aminoasitten oluşan, Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip polipeptid yapılı bir hormondur. İnsanlarda PTH geni insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir. PTH'un sentez ve sekresyonunda majör rolü dolaşımdaki Ca konsantrasyonu oynar. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki vardır. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz (13). Kan Ca ve Mg düzeyleri dışında dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prolaktin, glukogan, kortizol, prostaglandinler, kalsitonin ve çeşitli katekolaminler de PTH salınımlarında etkilidir (13).

PTH, hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir. En önemli fonksiyonu, böbreklerden Ca reabsorbsiyonu ile kemikten Ca rezorbsiyonunu arttırarak hipokalsemiyi önlemektir. Böbrek üzerindeki etkileri; Ca reabsorbsiyonunu arttırmak, Na, P ve HCO<sub>3</sub> reabsorbsiyonunu inhibe etmek, 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını arttırmaktır. PTH ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sekresyonunu arttırarak dolaylı olarak bağırsaktan Ca emilimini arttırmaktadır (13).

### 2.14. Rikets

Rikets kemik dokusunda epifizlerin açık olduğu dönemde mineralizasyon yetersizliğine bağlı olarak gelişen bir durumdur. Bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler tam olarak kapandıktan sonra kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliği olması demektir. Bu olay yalnızca kemiklerin sağlamlılığının etkilendiği bir durumdur (118).

#### 2.14.1. Riketsin Epidemiyolojisi

Rikets gelişmiş ülkelerde çocukların yeterli beslenmesi, D vitamini takviyesi ve halkın D vitamini hakkında eğitimi sayesinde neredeyse ortadan kalkmış iken ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelere halen önemli bir çocuk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. Görülme sıklığı iklime, coğrafik koşullara ve toplumun sosyoekonomik düzeyi gibi nedenlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Dünyada gelişmiş ülkelere besinsel D vitamini eksikliğine bağlı rikets insidansı 2,9-7,5/100.000'dur (36).

Ülkemiz güneş ışığını alma bakımından zengin bir ülke olmasına rağmen, ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü, yanlış ve yetersiz beslenme alışkanlıkları, bebeklerini direk güneş ışığından sakınma ve ev dışında kalın giydirmeye gibi geleneksel yaklaşımlarından dolayı rikets oldukça yüksek oranlarda görülmektedir. Sıklıkla hızlı büyümenin olduğu ilk iki yaşın hastalığı olmakla beraber adölesan dönemi de dahil epifizler kapanana kadar her yaşta rikets gelişebilmektedir (119). Annede doğum sonrasında serum östrojeninin düşmesine bağlı olarak serum D vitamini düzeyinde de düşme gözlenir. Buna bağlı olarak anne sütündeki D vitamini miktarı azalır (120). Preterm bebekler başta olmak üzere, hızlı büyüme gösteren 3–36 ay arası çocuklarda rikets daha sık rastlanırken büyümenin yeniden hızlandığı pubertal dönemde de sublinik rikets sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü rikets gelişimini önleyebilmek için tüm bebeklere günde 400 IU D vitamini verilmesini önermektedir (101).

#### **2.14.2. Riketsin Etiyolojisi**

##### **A- D vitamini eksikliği**

1-Konjenital rikets: İntrauterin dönemde özellikle son trimesterde anneden geçen D vitamini fetus karaciğerinde depo edilir. Bu dönemde annenin serum 25(OH)D3 vitamini düzeyi düşük ise doğumu takiben ilk aylarda çocukta rikets görülebilmektedir.

2-Yetersiz D vitamini alınması: Sadece anne sütü ile beslenen ve beraberinde D vitamini desteği yapılmayan çocuklarda eğer güneş ışığında yeteri kadar almıyorsa rikets görülebilir. Bitkisel gıdalardaki D vitamini düzeyinin hayvansal gıdalara göre daha az olması nedeniyle bitkisel gıda ağırlıklı beslenenlerde rikets daha sık görülmektedir.

##### **B - D vitamini ihtiyacında artma**

1-Prematürelilik: Erken doğan bebeklerde vücut depolarında son trimesterde daha fazla olduğunda düşünülerek D vitamini, Ca ve P depoları yetersiz olarak doğdukları ve gününde doğan bebeklere göre ilk dönemlerde daha hızlı büyüme gösterdikleri için D vitamini ihtiyaçları zamanında doğan bebeklere göre daha fazladır.

2-Kronik antikonvülsan kullanımı: Çocuklarda uzun süreli fenobarbital ve/veya difenilhidantoin kullanımı sonrasında aktif D vitamini sentezi azalmaktadır. Ayrıca bu tür ilaçlar doğrudan barsaklardan Ca emilimini de inhibe etmektedirler.

3- Gebelik

4- Adölesan dönemi

5- Yaşlılık: Yaşın ilerlemesi ile birlikte deride sentez edilen D vitamini miktarı azalmaktadır. 70 yaşında birinin sağlıklı genç erişkine göre deriden sentez edilen D vitamini miktarı %25 azalmaktadır. Bu nedenle yaşlılar daha uzun süreli güneş ışığı ve D vitamini desteği almalıdır (121).

### **C-D vitamini malabsorpsiyonu**

Malabsorpsiyon sendromlarında D vitamini ve/veya Ca'nın emilimleri bozulabilmektedir. Safra yapımının ve duodenuma safra akımının azaldığı kronik karaciğer hastalıklarında steatore ve yetersiz D vitamini absorpsiyonuna neden olur.

### **D- D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşmemesi**

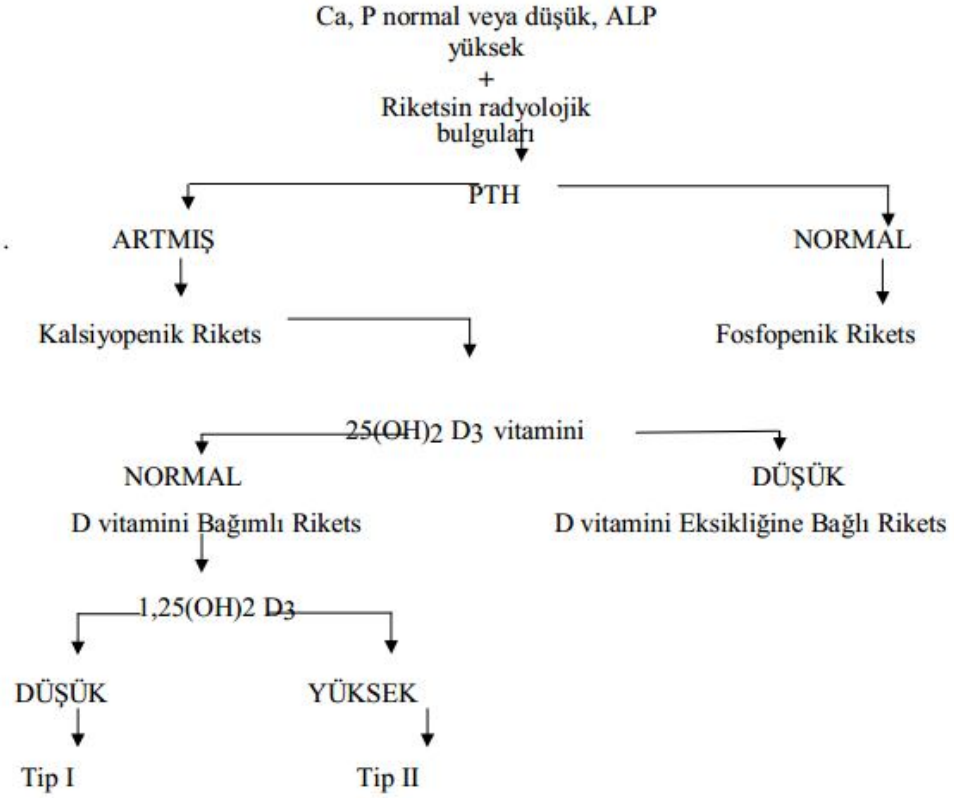
1-Kronik karaciğer hastalıkları: Karaciğerde D vitamininin 25-hidroksilasyonunun bozulması sonucu serum 25(OH)D3 vitamini düzeyi düşer.

2-Kronik böbrek hastalıkları: Bu hastalarda 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivitesinin azalması sonucu, 25(OH)D3 vitamininin 1,25(OH)<sub>2</sub>D3' e dönüşümü yeterince gerçekleşmez. Ayrıca kronik böbrek yetmezliklerinde görülen sekonder hiperparatiroidi ve asidoz durumları da rikets gelişmesine katkıda bulunabilmektedir.



**Tablo 2. 7. Riketsin Etiyolojik Sınıflandırılması**

<b>A. Kalsiyum düşüklüğü ile giden rikets</b>
1. Ca yetersizliği
A- Besinlerle alım eksikliği
B- Malabsorbsiyon
2. D vitamin yetersizliği
A- Konjenital
B- Besinlerle alım yetersizliği
C- Güneş ışınlarıyla yetersiz karşılaşma
D- D vitamin gereksiniminin arttığı durumlar
a. Prematürite
b. Antikonvülsan kullanımı
c. Adolesan dönemi
E- D vitamini malabsorbsiyonu
F- D vitaminin aktif metabolitlerine dönüşmemesi
a. Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı
b. Stronsiyum ve alüminyum zehirlenmeleri
3. D vitaminine bağımlı rikets
4. D vitaminine dirençli rikets
<b>B. Fosfor düşüklüğü ile giden rikets</b>
1. Fosfat alım yetersizliğine bağlı
A- Besinlerle yetersiz alım
B- Düşük doğum ağırlıklı infantlar
C- Parenteral hiperalimentasyon
2. Hiperfosfatüriye bağlı
A- Ailevi hipofosfatemik rikets
B- Hiperkalsiüri ile giden herediter hipofosfatemik rikets
C- Renal tübüler asidoz
a. Primer
b. Fankoni sendromu
D- Tümörün indüklediği hipofosfatemik rikets



Şekil 2. 4. Riketsin sınıflaması

### 2.14.3. Adölesan Rikets

Adölesan dönemi hızlı büyümeyle beraber kemik gelişiminde hızlı olması ile karakterizedir. Büyüme ile ulaşılabilen en yüksek kemik kitlesi olarak adlandırılan “doruk” (peak) kemik kitlesinin yaklaşık %60’ına pubertal büyüme atağı sırasında ulaşılır, kalan kısmına ise 30’lu yaşlarında ulaşılır. Hayatın ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek kemik kaybı ve kırık riskini belirlemede doruk kemik kitlesi önemlidir. Genç yetişkinlerin ulaştığı doruk kemik kitlesinin kalıtım, hormonal faktörler ve Ca alımına bağlı olarak şekillendiği düşünülmektedir. Her iki cinsten de puberte esnasında kemik mineral dansitesi ve kemik mineral içeriği hızlı bir şekilde artar. Kemik mineral yoğunluğundaki bu artış, cinsiyet hormonlarının iskelet üzerindeki etkilerine bağlı olarak gelişir. Amenoresi olan kadınların ve testosteron düzeyi düşük olan erkeklerin hormonal etkiye bağlı olarak kemik kitleleri düşüktür. Diyetle alınan Ca miktarında, daha erken yaşlarda doruk kemik kitleye

ulaşılmasında ve yaşamın ileri dönemlerinde osteoporoz riskinin azaltılmasında önemli olduğu bilinmektedir.

Genellikle adölesan döneminde rikets gelişebileceğinin hekimlerin aklına gelmemesi, bulgularının süt çocukluğundaki kadar net olmaması, halsizlik, güçsüzlük, kol-bacak ve eklem ağrıları gibi yakınmaların nonspesifik olması ve riketsin dışında diğer hastalıkların semptomu olarak kabul edilmesi nedenleriyle rikets tanısı daha az konulmaktadır. Ülkemizde seyrek de olsa adölesan döneminde güneş ışını eksikliğine bağlı rikets olguları rapor edilmiştir (87, 122).

Adölesan riketsinde en sık rastlanan şikayetler kemik ağrısı ve halsizliktir. Uykuda olan eklem ve bacak ağrıları ile haftada en az bir kez olan kas spazmları da adölesan riketsinde diğer önemli bulgulardır (123). Nadir olarak konvulziyon ile gelen hipokalsemik adölesan rikets olgusunda bildirilmiştir (122).

#### **2.14.4. Riketsde Klinik Bulgular**

Riketse ait klinik bulguları kemik dokuya ait olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayrılabilir. Bu nedenle rikets düşünülen hastalarda tam bir fizik muayene yapılmalı, tüm iskelet sistemi palpe edilerek hassasiyet ve deformitelerin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Riketse ait fizik muayene bulguları riketsin şiddetine göre değişebilmektedir. Hafif evrede hiçbir fizik muayene bulgusu olmazken ileri dönemlerde hastalar kemik kırıkları ile gelebilmektedirler (124). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 0-6 ay arasındaki çocuklarda rikets açısından en sık saptanan fizik muayene bulguları raşitik rozary (%62,1), kraniotabes (%49), oksipital alopesi (%31,4) ve el bilek mesafesinde genişlik (%27,1) olarak bildirilmiştir (150). Riketsin en klasik bulgularından olan kraniotabesin ilk üç ayda fizyolojik olduğu unutulmamalıdır. Kafa kemikleri yumuşak olduğundan sürekli sırtüstü yatırılan riketsli çocukların oksipital bölgesinde brakiosefali olarak adlandırılan bir düzleşme olabilir. Brakiosefali ve çıkık alın “frontal bossing” birlikte olunca kafa dört köşe görünüm alır. Buna “caput quadratum” denilir. Ön fontanel normalden daha geniştir ve iki yaşına kadar kapanmayabilir. Diğer dikkat çekici bulgu başta terlemedir (124). Kostaların kemik-kıkırdak birleşim yerlerinde mineralize olmayan osteoid dokunun artmasına bağlı genişleme sonucu “raşitik rosary” denilen çıkıntılar oluşabilir. Riketsin erken dönem bulgularındandır. Kosta yumuşaklığı nedeniyle diyafragmanın

yapıştığı göğüs duvarı bölgelerinde içeriye enine şekilde oluğa benzeyen çökme oluşabilir. Buna “Harrison oluğu” denilir. Ayrıca ağır olgularda, sternum ve vertebral kolonda pektus ekskavatus, pektus karinatus, kifoz, lordoz ve skolyoz gibi değişiklikler görülebilir. El ve ayak bileklerinde genişlemeler gözlenebilir. Erken bulgulardan biridir. Bir yaşından sonra bacaklardaki büyüme hızlanır ve vücut ağırlığının da etkisi ile alt ekstremitelerde şekil bozuklukları belirginleşir. Bunların başlıcaları genu varum, genu valgum ve koksa vara’dır (125).

Pelvis girişinde promontoriumun, çıkımında ise sakrum ve koksiksin distal parçalarının öne doğru yer değiştirmesi sonucu pelvik darlıklar oluşabilir. Bu deformite kız çocukların ileriki yaşlarında doğum eylemi esnasında sorunlara yol açabilir. Rikette dişlerde de değişiklikler görülebilir. Süt dişlerin çıkmasında gecikme ve kalıcı dişlerde şekil bozuklukları gözlenebilir. Mine tabakasında nokta veya çizgi şeklinde girintiler oluşabilir. Kalsiyumun sinir ve kas sistemindeki fonksiyonlarından dolayı riketsli çocuklarda tetani, konvülsiyon ve özellikle hipofosfatemiye bağlı olarak kas güçsüzlüğü görülür. Ağır rikets durumlarında çocukların yürümeleeri gecikebilir. Karın, mide ve barsak kaslarındaki zayıflığa bağlı olarak riketsli çocuklarda sıklıkla kabızlık gözlenir (124).

Rikets biyokimyasal değerlere göre 3 evreye ayrılır (Tablo 2.8).

I. Dönem: Vucuttaki D vitamini eksikliğine bağlı olarak barsaklardan Ca emilimi bozulur ve hipokalsemi gelişir. Ancak fosfat tutulumunun böbreklerde etkilenmemesi nedeniyle serum P düzeyi ilk zamanlarda normal sınırlarda kalır. Kemikteki mineralizasyon yetersizliği ve artmış ‘turnover’, serum ALP aktivitesinin ve üriner hidroksiprolin/Cr düzeyinin artmasına neden olur. İlk dönemde oluşan hipokalsemi genellikle geçicidir ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmesiyle birlikte bu dönemdeki hipokalsemi birkaç gün içerisinde normal sınırlara gelir. Daha az görülmekle birlikte 2–9 aylık infantlarda, hipokalsemi uzun sürebilir. Bunun muhtemel nedeni olarak hipokalsemiye karşı paratiroid bezin yeterince cevap vermemesi (rölatif hipoparatiroidizm) gösterilmektedir (126).

II. Dönem: Gelişen sekonder hiperparatiroidi, Ca’un kemiklerden rezorpsiyonunu ve böbreklerden reabsorpsiyonu arttırarak serum Ca düzeyini normale getirir. Artmış PTH’un böbrek üzerindeki etkisi ile idrarla P atılımı artar ve

serum P düzeyi düşer. ALP aktivitesindeki yükseklik daha da artmış olarak devam eder (126).

III. Dönem: Yüksek PTH düzeylerine rağmen, bu evrede kemik dokuda PTH'ya duyarsızlık gelişmesi nedeniyle yeniden hipokalsemi gelişir. D vitamini eksikliği, hipokalsemi veya henüz aydınlanamayan diğer nedenlerden ötürü PTH'nun böbrek tübülüs hücrelerine olan etkisinde de bir duyarsızlık gelişebilir; ancak yüksek PTH sekresyonu sayesinde bu duyarsızlığın etkisi görülmez. Bu dönemde serum P düzeyindeki düşüklük belirginleşir, ALP aktivitesinde yükseklik artarak devam eder. Serum Mg düzeylerinde düşme gözlenebilir. Serum Ca ve P düzeylerinde düşüklük ile sekonder hiperparatiroidinin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir. Plazma PTH düzeyinde artış; idrarla cAMP atılımında artma yanı sıra, idrarda glisin, serin, treonin, tirozin, glutamin, lizin ve histidin artışı ile karakterize amino asidüriye neden olur (126).

**Tablo 2. 8.** Laboratuvar bulgularına göre riketsin evrelendirilmesi

Riketsin Dönemleri	Serum					İdrar			
	Ca	P	ALP	Mg	cAMP	PTH	P	cAMP	aa'üri
I	↓	N	N↑	N	N↑	N↑	N	N↑	N↑
II	N↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↑	↑	↑
III	↓↓	↓↓	↑↑	↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑

#### 2.14.5. Riketsde Radyolojik Bulgular

Klinik ve laboratuvar bulgularından haftalar sonra radyolojik bulgular oluşmaktadır. Erken belirtiler büyümenin hızlı olduğu uzun kemiğin epifizo-metafizer bölgelerinde gözlenir. Bu nedenle riketsin radyolojik tanısı için en uygun bölge el-el bileğidir. Tedavi edilmeyen rikets olgularında görülen radyolojik bulgular: metafizer genişleme, kadehe benzer şekilde çanaklaşma, distal uçlarda düzensizlik (firçalaşma), kalsifiye olamadığından dolayı diafiz ile epifiz arası mesafede artma ve genel osteopenidir. Epifiz ya çok küçük ya da hiç görülmez.

Adölesan dönemde el bilek grafisinin rikets tanısında kullanımı sınırlıdır. Erişkin döneme yakın olan olgularda D vitamini eksikliği osteomalaziye neden

olacağından osteomalazi tanısında kullanılan pelvis grafisi ile değerlendirilmektedirler. Osteomalazinin karakteristik radyolojik bulguları kemik dansitesinde genel azalma (osteopeni), özellikle apendiküler kemiklerde simetrik psödofraktürler (Looser çizgileri) bikonkav vertebradır. Looser çizgileri en özgün bulgudur ve sıklıkla femur başına yakın yerleşir (124).

#### 2.14.6. Riketsste Tedavi

Nutrisyonel rikets tedavisinin temeli eksik olan D vitaminini yerine konulmasıdır. D vitamini tedavisinin yanı sıra özellikle hipokalsemisi bulunan çocuklarda tetani ya da konvülsiyon riskini ortadan kaldırmak için Ca tedavisi verilmesi de önerilmektedir:

**a- D vitamini tedavisi:** Nutrisyonel rikets tedavisinde D vitamininin verilme şekli, süresi ve miktarı konusunda genel olarak iki tedavi yaklaşımı vardır:

1- Düşük dozda uzun süreli D vitamini tedavisi: Bu tedavi şeklinde 6-12 hafta süre ile günde 1000-2000 IU D veya 3-4 hafta süre ile günde 2000-5000 IU D vitamini önerilmektedir. Bu tedaviden sonra günlük 400 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir (124). Bu şekilde uygulanan D vitamini tedavisi ile biyokimyasal düzelme bir-iki haftada, radyolojik düzelme üç-dört haftada olurken, tam düzelme için iki-üç aylık süre gerekmektedir. Bu tür tedavi şeklinde tedaviye hasta uyumsuzluğu olabileceği ve hipokalsemik tetani riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (125).

2- Kısa süreli ve yüksek dozda D vitamini tedavisi: “Stoss tedavisi” olarak da bilinen bu tedavi yönteminde 150.000–300.000 IU dozunda D vitamini ağızdan veya kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Malnütrüsyonlu veya enfeksiyon hastalığı olan çocukların daha fazla D vitaminine ihtiyaç duydukları belirtilmektedir (127).

**b- Kalsiyum tedavisi:** Kemik dokunun yeniden mineralizasyonu sırasında oluşabilecek hipokalsemiyi (aç kemik sendromu) önlemek için D vitamini tedavisinin ilk 10 gününde ek olarak 50-75 mg/kg/gün dozunda elementer Ca içeren oral Ca preparatları verilmesi de önerilmektedir. Eğer doğal D vitamini tedavisine cevap alınamıyorsa, hastaların D vitaminine bağımlı ve/veya dirençli (rezistans) rikets veya hipofosfatemi ile giden rikets açısından incelenmesi gerekir.

### 2.14.7. Riketsten Korunma

Serum 25(OH)D3 düzeyi gebelikte artarken laktasyonda tekrar normale gelmektedir. Anne sütündeki D vitamini düzeyi çok düşük olmakla beraber majör D vitamini kaynağının deri olduğunu vurgulanarak açık tenli annelere D vitamini takviyesine gerek olmadığı söylenmektedir (127). Ancak yapılan bazı araştırmalarda kış aylarında doğan bebeklerin ve annelerinin serum 25(OH)D3 vitamini düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu nedenle gebelere ve emziren annelere D vitamini verilmesi günümüzde halen tartışmalı bir konudur. Dünya Sağlık Örgütü çocuklarda optimum kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimini 400 IU olarak belirlemiştir. Bu değer prematüre bebeklerde ise günlük 800 IU D vitamini verilmesi şeklinde önerilmektedir. Çocukluk ve adölesan döneminde D vitamini gereksinimi, fiziksel aktivite, güneşle karşılaşma süreleri ve deri özelliklerine göre değişmekle birlikte 'ESPE-Kemik Kulübü' adölesanlara günlük 0–1000 IU D vitamini, 1200 mg Ca ve 1200 mg P alımını önermektedir (128). D vitamini proflaksisinin yanı sıra annelerin ve bebeklerinin mümkün olduğu kadar güneş ışınlarından faydalanmaları D vitamini ve Ca açısından zengin gıdalarla beslenmeleri konusunda halkın bilinçlendirilmesi gerekir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; 1 Haziran 2016 ile 1 Aralık 2016 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran 12. ayını bitirmiş ve 6 yaşını bitirmemiş sağlıklı çocuklar arasında yapıldı. Çalışma grubuna 102 erkek (% 46,4), 118 kız (% 53,6) olmak üzere toplam 220 çocuk dahil edildi. Çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulundan ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonundan onay alındı. Çalışma protokolü Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kuruluna sunuldu ve 2016-05/01 numarası ile 17.05.2016 tarihinde onay alındı. Ailelere çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak onamları alındı.

Çalışmaya kronik hastalık öyküsü, immün yetmezlik, raşitizm, malnutrisyon, uzun süreli ilaç kullanımı, multivitamin kullanım öyküsü ve herhangi bir sağlık şikâyeti olan çocuklar alınmadı.

Çalışma 4 aşamada gerçekleştirildi:

1. Vaka grubunun belirlenmesi
2. Serum örneklerinin alınması ve anket çalışması
3. Serum örneklerinin çalışılması
4. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi

Çalışmaya alınan çocukların aileleri ile birlikte doldurmaları için anket verildi ve çocuklar epidemiyolojik bilgiler bakımından sorgulandı. Anket uygulaması ile çalışmaya alınan hastalara; yaş, cinsiyet, gebelik haftası, anne yaşı, anne eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, baba yaşı, baba eğitim düzeyi, babanın çalışma durumu, akraba evliliği, kardeş sayısı, profilaktik D vitamini kullanımı, annenin gebelikte multivitamin kullanımı, çocuğun güneşe çıkarılma süresi, evin güneş görme durumu, anne sütü alımı, ailenin aylık gelir düzeyi sorgulandı.

Katılımcılardan 3 ml kan örneği, 21 G numaralı ve 10 mililitrelik tek kullanımlık steril enjektörler ile kan alma tekniğine uygun olarak, venöz yolla alındı. Alınan kan örneği, içerisinde serum ayırıcı jel bulunan kırmızı kapaklı tüplere (Becton-Dickenson, UK) aktarıldı. Vakumlu tüplere alınan kan örnekleri, 4000



rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Çalışma tarihine kadar -20 C°de saklanan örneklerde 25(OH)D düzeyleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Plazma 25(OH)D vitamini düzeyleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Roche Cobas e-601 hormon otoanalizörü ile 25(OH)D3 kitleri kullanılarak çalışıldı. Plazma 25(OH)D vitamini düzeyi; Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğunun kabul ettiği değerlere göre D vitamini değeri < 20 ng/ml olanlar D vitamini eksikliği, 20-30 ng/ml olanlar D vitamini yetersizliği, > 30 ng/ml olanlar normal olarak değerlendirildi.

Veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Science) 22 paket programı kullanılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Ölçüm ile belirtilen değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, sayım ile belirtilen değişkenler yüzde ile gösterilecek ve parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov) Bağımsız Gruplarda İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, Varyans Analizi, Tukey Testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Mann-Whitney U Testi, Kruskal-Wallis Testi , Khi-Kare Testi ve Sperman Korelasyon Analizi testi kullanıldı ve yanılma düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-7 yaş arasında değişen 102'si erkek 118'si kız olmak üzere toplam 220 sağlıklı çocuk dahil edildi. Vakalar 25(OH)D düzeyine göre 3 gruba ayrıldı. 1.grup < 20 ng/ml D vitamini eksikliği, 2.grup 20 - 30 ng / ml D vitamini yetersizliği, 3.grup >30 ng/ml normal olarak kabul edildi (Tablo 4.1).

**Tablo 4. 1.** 25(OH)D düzeylerine göre grupların belirlenmesi

	1.GRUP D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ	2.GRUP D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ	3.GRUP NORMAL
25(OH)D DÜZEYİ (ng/ml)	< 20	20 – 30	> 30

Çalışmaya alınan kız ve erkek çocuklar arasında D vitamini serum düzeyleri kıyaslandığında 118 kız çocuğunun 66' sında (%56) D vitamini eksikliği, 24' ünde (%20) D vitamini yetersizliği, 28'inde (%24) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. 102 erkek çocuğunun 48'inde (%47) D vitamini eksikliği, 18' inde (% 18) D vitamini yetersizliği, 36'sında (% 35) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. (Tablo 4.2)

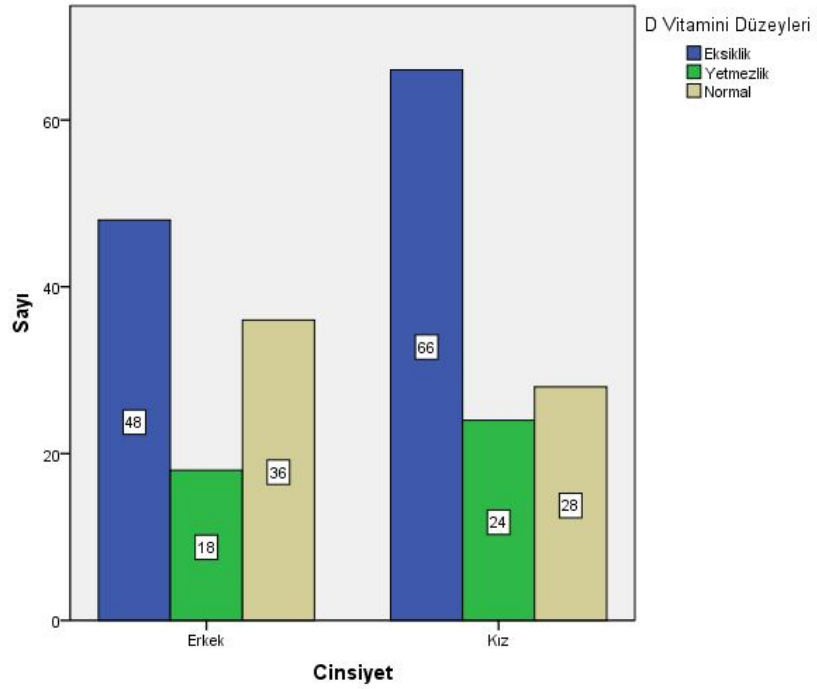
D vitamini düzeyleri; eksiklik, yetmezlik ve normal olarak sınıflandırıldığında cinsiyete göre bu üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı, fakat D vitamini düzeyleri sayısal olarak ele alındığında Man-Whitney U testi sonucunda; kız çocukların, erkek çocuklardan daha düşük D vitamini düzeyine sahip oldukları bulundu. ( $p < 0.05$ ) ( Tablo 4.3)

**Tablo 4. 2.** Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

		D Vitamini Düzeyi			Total	P
		Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Erkek	n	48	18	36	102	0,169
	%	%47	%18	%35	%100	
Kız	n	66	24	28	118	
	%	%56	%20	%24	%100	

**Tablo 4. 3.** Cinsiyet ile D vitamini arasındaki ilişki

	D Vitamini Sonucu				p
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	
Erkek	5,10	69,60	28,55	17,75	<b>0,004</b>
Kız	3,54	48,46	20,52	11,05	

**Şekil 4. 1.** Cinsiyete göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Anneler eğitim düzeyine göre ilköğretim, lise ve üniversite mezunu olarak sınıflandırıldı. Annelerin % 20.4' ü ilkokul mezunu, % 25.9' u lise mezunu, % 53.6' sı üniversite mezunuydu. Annenin eğitim düzeyi ile çocuklarda çıkan D Vitamini seviyeleri değerlendirilmesinde annenin eğitilmiş ve eğitimsiz olması ve/veya eğitim seviyeleri arasında D vitamini ortalama düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.05$ ) ( Tablo 4.4). Anne eğitim düzeyi arttıkça çocuklardaki ortalama d vitamini değerinin arttığı hesaplanmıştır.

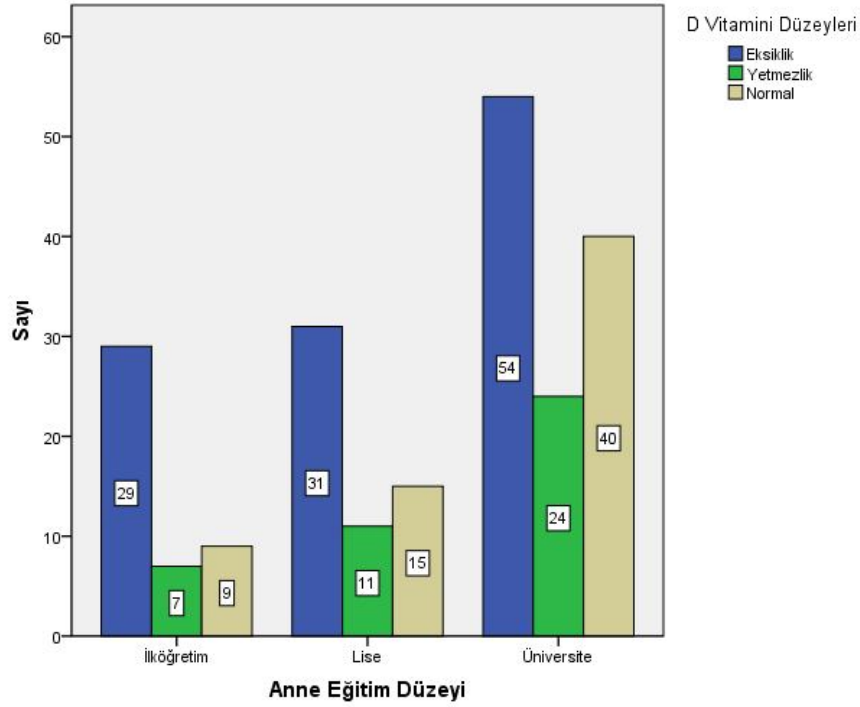
Anne eğitim düzeyi ve D vitamini düzeyi çapraz tablosuna bakıldığında; anne eğitim düzeyi arttıkça D vitamini eksikliği olan çocukların sayısının azaldığı; anne eğitim düzeyi arttıkça, D vitamini düzeyi normal olan çocukların sayısının ise arttığı bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ) ( Tablo 4.5).

**Tablo 4. 4.** Anne eğitim düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				p
		Minimum	Maksimum	ortalama	Standart sapma	
Anne Eğitim Düzeyi	İlköğretim	3,54	54,09	19,6	13,38	<b>0,006</b>
	Lise	3,89	55,9	22,12	12,99	
	Üniversite	3,58	69,6	27,03	16,05	

**Tablo 4. 5.** Anne eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Düzeyi			Toplam	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Anne Eğitim Düzeyi	İlköğretim	n	29	7	9	45	0,282
		%	%64	%16	%20	%100	
	Lise	n	31	11	15	57	
		%	%54	%19	%26	%100	
	Üniversite	n	54	24	40	118	
		%	%46	%20	%34	%100	



**Şekil 4. 2.** Anne eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Annesi çalışanların oranı % 55.9, ev hanımı olanların oranı ise % 44.0' idi. Annesi Ev Hanımı olan çocukların D vitamini serum düzeylerine göre ; 54'ünde (% 56) D vitamini eksikliği, 17' sinde (% 18) D vitamini yetersizliği, 26' sında (% 27) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. Annesi çalışan çocukların D vitamini serum düzeylerine göre ise ; 60'ında (% 49) D vitamini eksikliği, 25' inde ( % 20 ) D vitamini yetersizliği, 38'inde (% 31) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. Çalışmaya alınan çocukların annelerinin çalışıp çalışmamasına göre bakıldığında annesi çalışan çocukların D Vitamini düzeyinin normal çıkma oranı daha yüksekti . Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.6)

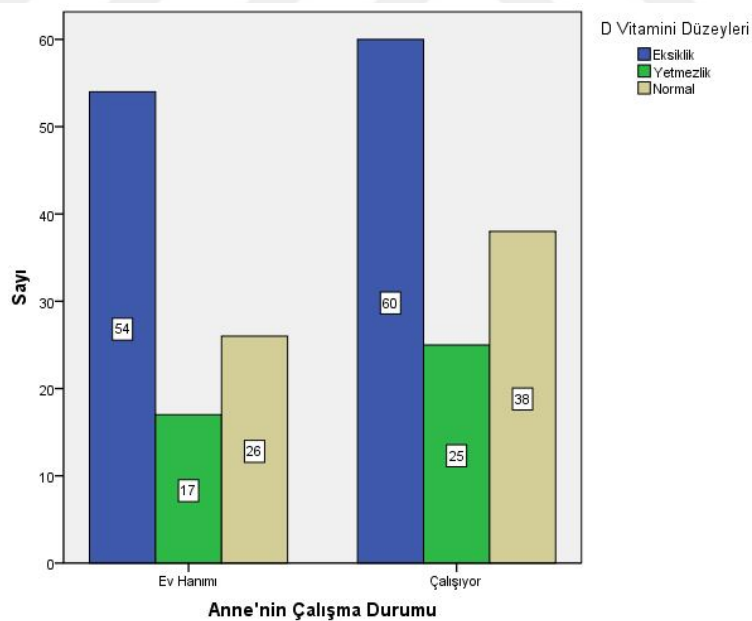
Annenin çalışması veya ev hanımı olmasının, D vitamini düzeyinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılığa sebep olmadığı bulundu ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.7)

**Tablo 4. 6.** Annenin çalışma durumu ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				p
		Minimum	Maksimum	ortalama	Standart sapma	
Annenin çalışma durumu	Ev Hanımı	3,54	69,60	22,97	15,68	0,087
	Çalışıyor	3,58	68,40	25,25	14,52	

**Tablo 4. 7.** Annenin çalışma durumuna göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Düzeyi			Toplam	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Annenin çalışma durumu	Ev Hanımı	n	54	17	26	97	0,597
		%	%56	%18	%27	%100	
	Çalışıyor	n	60	25	38	123	
		%	%49	%20	%31	%100	

**Şekil 4. 3.** Annenin çalışma durumuna göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Babalar eğitim düzeyine göre ilköğretim, lise ve üniversite mezunu olarak sınıflandırıldı. Babaların % 20.4' ü ilköğretim mezunu, % 22.7' si lise mezunu, % 56.8'

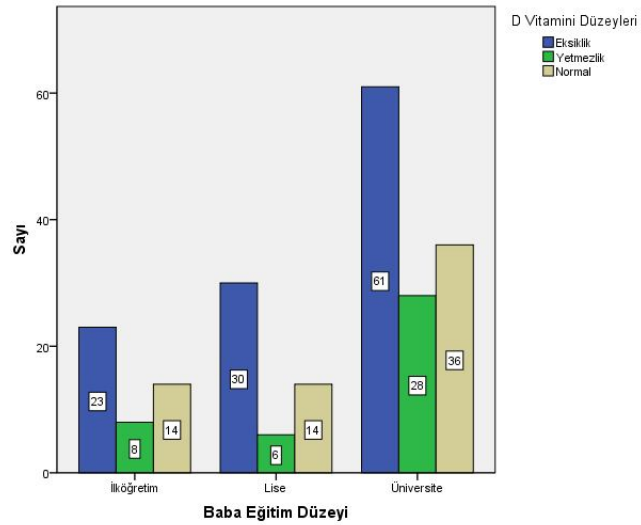
sı üniversite mezunuydu. Baba eğitim düzeyine göre 3 grup arasında, D vitamini seviyesinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). (Tablo 4.8 ve 4.9)

**Tablo 4. 8.** Baba eğitim düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				P
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	
Baba Eğitim Düzeyi	İlköğretim	3,54	68,44	25,40	15,83	0,827
	Lise	3,99	65,38	24,89	17,37	
	Üniversite	3,58	69,60	23,57	13,82	

**Tablo 4. 9.** Baba eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Düzeyi			Toplam	P
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Baba Eğitim Düzeyi	İlköğretim	n	23	8	14	45	0,553
		%	%51	%18	%31	%100	
	Lise	n	30	6	14	50	
		%	%60	%12	%28	%100	
	Üniversite	n	61	28	36	125	
		%	%49	%22	%29	%100	



**Şekil 4. 4.** Baba eğitim düzeyine göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Anne ve baba eğitim düzeyleri ile çalışma grubuna alınan çocukların D vitamini seviyeleri kıyaslandığında anne eğitiminin çocukların D Vitamini seviyesi üzerine etkisinin daha fazla olduğunu gösterdi.

Çocukların ebeveynleri akraba evliliği açısından sorgulandı; 18 çocuğun ebeveynleri arasında akraba evliliği tespit edildi. Akraba evliliği açısından gruplar arasında D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). ( Tablo 4.10 ve 4.11 )

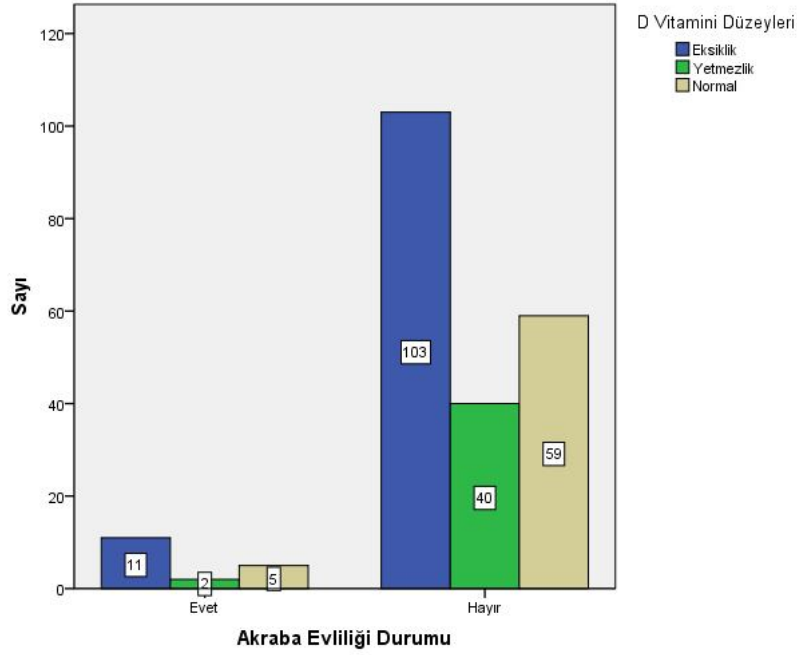
**Tablo 4. 10.** Akraba evliliği ile D vitamin arasındaki ilişki

Akraba evliliği varlığı	D Vitamini Sonucu				P
	Minimum	Maksimum	ortalama	Standart sapma	
Evet	3,54	42,98	19,22	12,04	0,118
Hayır	3,58	69,60	24,69	15,23	

**Tablo 4. 11.** Akraba evliliği ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

		D Vitamini Seviyesi			Toplam	P
		Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Akraba evliliği varlığı	Evet	n	11	2	5	0,609
		%	%61	%11	%28	
	Hayır	n	103	40	59	
		%	%51	%20	%29	





**Şekil 4. 5.** Akriba evliliği ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Maternal D vitamini yetersizliğini değerlendirmek için gebelik haftası ve anne sütü alma hikayesi sorgulandı. Çalışma grubuna alınan 220 çocuğun 205'inde zamanında doğum 15 tanesinde prematür doğum öyküsü alındı. Çalışmaya alınan çocukların matür ve prematür doğum öyküsü olmasına göre bakıldığında matür doğum öyküsü olan çocukların D Vitamini düzeyinin düşük çıkma oranı prematür doğum öyküsü olan çocuklara göre daha yüksekti, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ )

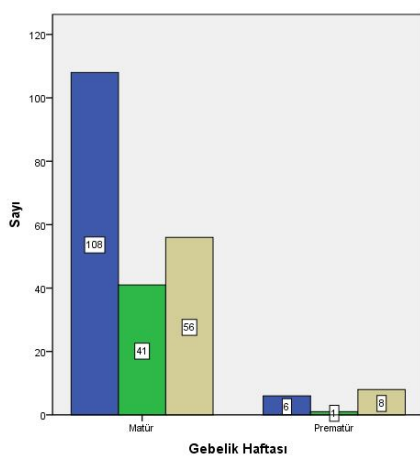
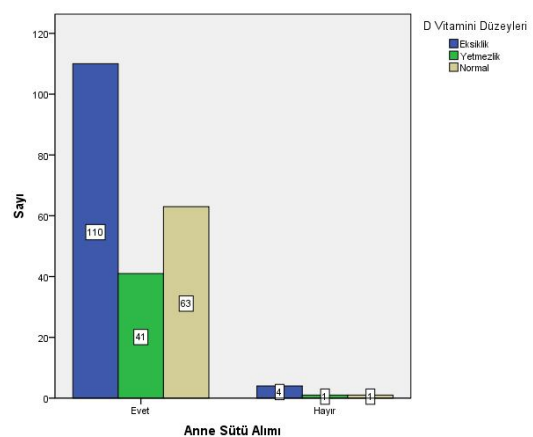
Çalışmaya alınan 220 çocuğun % 97.2 si (214 kişi) anne sütü almış %2.7 si (6) anne sütü hiç alamamıştı. Bu çocukların D vitamini seviyeleri kıyaslandığında anne sütü alan ve almayan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( $p > 0.05$ ). Anne sütü alması ve gebelik haftası açısından gruplar arasında D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık olmadığı görüldü ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.12 ve 4.13)

**Tablo 4. 12.** Anne sütü alma ve gebelik haftası ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				P
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart sapma	
Anne Sütü Alma	Evet	3,54	69,60	24,40	15,16	0,472
	Hayır	5,10	33,21	18,76	9,77	
Gebelik Haftası	Matür	3,54	69,60	23,97	14,84	0,474
	Prematür	3,89	57,51	27,90	17,91	

**Tablo 4. 13.** Anne sütü alma ve gebelik haftası ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Düzeyi			Toplam	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Anne Sütü Alma	Evet	n	110	41	63	214	0,738
		%	%51	%19	%29	%100	
	Hayır	n	4	1	1	6	
		%	%67	%17	%17	%100	
Gebelik Haftası	Matür	n	108	41	56	205	0,083
		%	%53	%20	%27	%100	
	Prematür	n	6	1	8	15	
		%	%40	%7	%53	%100	

**Şekil 4. 6.** Gebelik haftası ile düzeylerinin karşılaştırılması**Şekil 4. 7.** Anne sütü alma ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

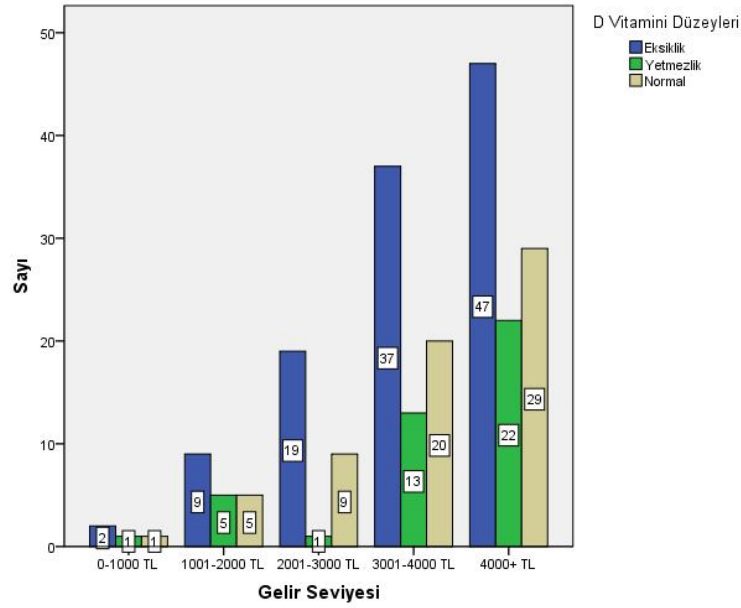
Ailelerin aylık gelirleri 0-1000TL, 1001-2000TL, 2001-3000TL, 3001-4000TL ve 4000 TL'nin üzeri olmak üzere 5 gruba ayrıldı (İkibin onaltı yılı asgari ücret tutarı brüt; 1647,00TL dir). Gelir düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ) ( Tablo 4.14 ve 4.15 ).

**Tablo 4. 14.** Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				P
		Minimum	Maksimum	ortalama	Standart Sapma	
Aylık Gelir Düzeyi	0-1000 TL	9,87	54,09	24,26	20,64	0,610
	1001-2000 TL	5,19	56,38	24,36	12,41	
	2001-3000 TL	4,96	57,51	23,59	16,67	
	3001-4000 TL	3,54	68,44	22,85	15,03	
	4000+ TL	3,58	69,60	25,41	15,03	

**Tablo 4. 15.** Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Seviyesi			Toplam	P
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Aylık Gelir Düzeyi	0-1000 TL	n	2	1	1	4	0,597
		%	%50	%25	%25	%100	
	1001-2000 TL	n	9	5	5	19	
		%	%47	%26	%26	%100	
	2001-3000 TL	n	19	1	9	29	
		%	%66	%3	%31	%100	
	3001-4000 TL	n	37	13	20	70	
		%	%53	%19	%29	%100	
	4000+ TL	n	47	22	29	98	
		%	%48	%22	%30	%100	



**Şekil 4. 8.** Ailenin aylık gelir düzeyi ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması,

Anneler gebelik dönemlerinde D Vitamini takviyesi alma durumuna göre 2 gruba ayrıldı. 220 annenin 98 (% 44,5) tanesinin gebelik döneminde D Vitamini takviyesi almasına rağmen 122 (% 55,4) tanesinin almadığı öğrenildi. D Vitamini takviyesi alan annelerin çocuklarındaki D vitamini seviyesi ortalaması 27,68 çıkarken, D Vitamini takviyesi almayan annelerin çocuklarındaki D vitamini seviyesi ortalaması 21,48 olarak çıktı ve bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.16).

Gebeliğinde D Vitamini kullanan annelerin çocuklarının 40'ında (% 41) D vitamini eksikliği, 26'sında (% 27) D vitamini yetersizliği, 32'sinde (% 33) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. D Vitamini kullanmayan 122 annenin çocuklarının 74'ünde (%61) D vitamini eksikliği, 16'sında (% 13) D vitamini yetersizliği, 32'sinde (% 26) ise D vitamini seviyesi normal olarak saptandı. Annesi gebeliğinde D vitamini kullanan çocukların D Vitamini seviyesinin normal çıkma durumu diğer gruplara göre daha yüksek bir ortalamaya sahipti ( $p < 0,05$ ). (Tablo 4.17 )

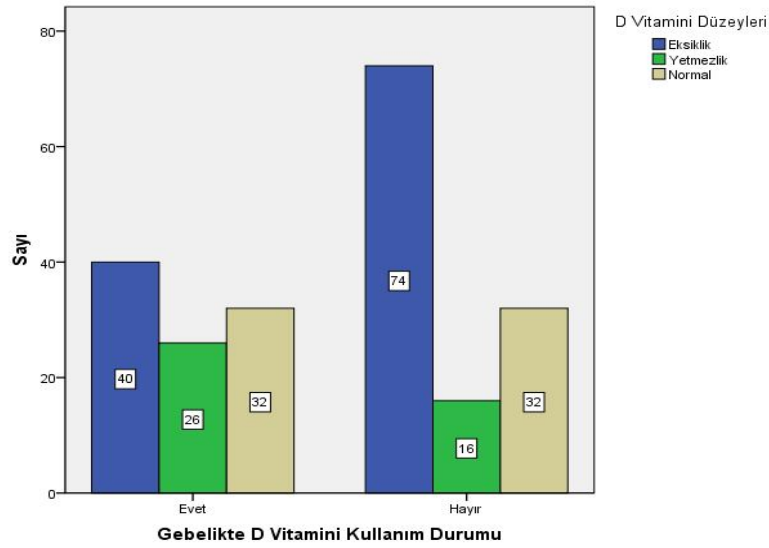
Annelerin gebeliğinde D vitamini takviyesi alması durumunda çocuğun D Vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 4. 16.** Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamini düzeyindeki ilişki

		D Vitamini Sonucu				p
		Minimum	maksimum	Ortalama	standart sapma	
Gebelikte D Vitamini takviyesi	Evet	6,50	69,60	27,68	16,79	<b>0,006</b>
	Hayır	3,54	55,90	21,48	12,91	

**Tablo 4. 17.** Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Seviyesi			Total	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Gebelikte D vitamini takviyesi	Evet	n	40	26	32	98	<b>0,007</b>
		%	%41	%27	%33	%100	
	Hayır	n	74	16	32	122	
		%	%61	%13	%26	%100	

**Şekil 4. 9.** Gebelikte D vitamini alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

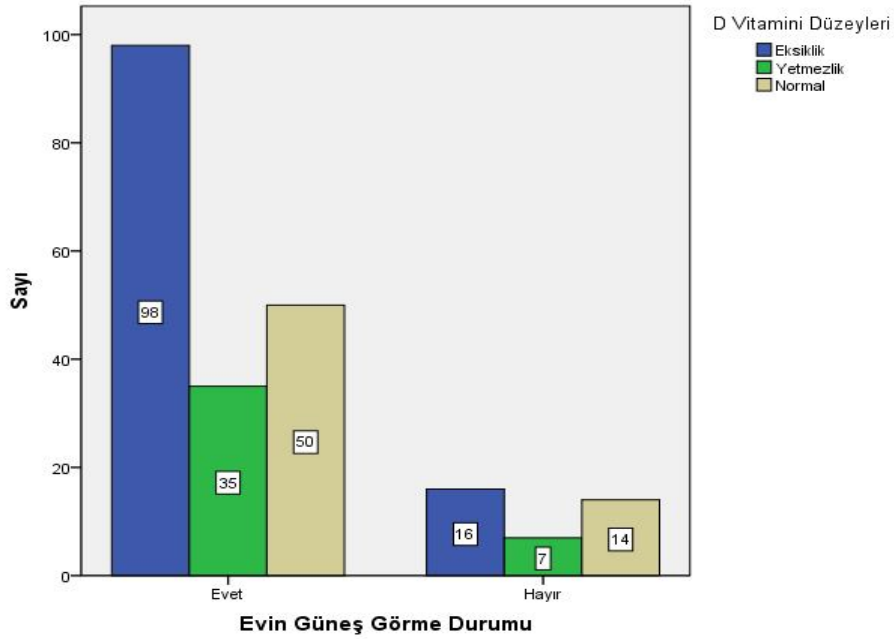
Çocukların yaşadığı evlerin güneş alıp almadığı sorgulandı; 183 çocuğun evinin güneş gördüğü 37 çocuğun evinin ise güneş görmediği öğrenildi. Evin güneş görüp görmemesi açısından çocukların D Vitamini düzeyi arasında sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.18 ve 4.19)

**Tablo 4. 18.** Evin güneş görme durumu ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				p
		Minimum	Maksimum	ortalama	standart sapma	
Evin Güneş Görmesi	Evet	4,96	69,60	23,86	14,85	0,394
	Hayır	3,54	56,38	26,15	16,10	

**Tablo 4. 19.** Evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Seviyesi			Total	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
Evin Güneş Görmesi	Evet	N	98	35	50	183	0,406
		%	%54	%19	%27	%100	
	Hayır	n	16	7	14	37	
		%	%43	%19	%38	%100	

**Şekil 4. 10.** Evin güneş görme durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 220 çocuk arasında D vitamini damla profilaksisi alan ve almayanların D vitamini serum düzeyleri kıyaslandığında 195 ( $\mu=25,22$ ) çocuğun D Vitamini profilaksisi aldığı 25 ( $\mu=16,64$ ) çocuğun almadığı görüldü (Tablo 4.20). Yapılan istatistikî analizler neticesinde D Vitamini profilaksisi alan çocuklardaki D

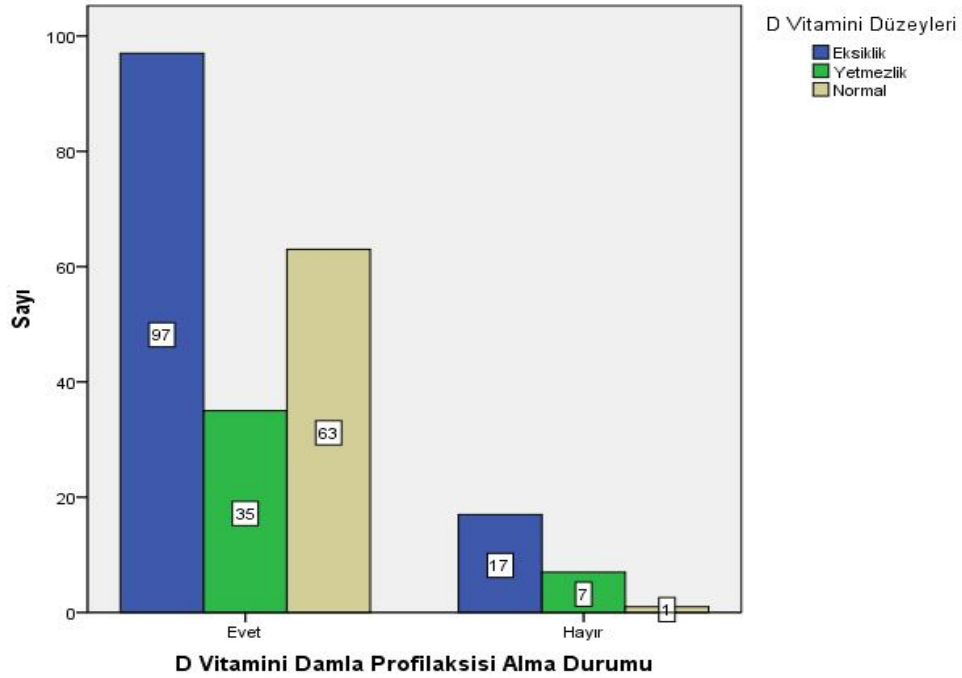
Vitamini eksiklik ve yetmezlik oranının azaldığı normal düzeyde çıkma oranının ise arttığı görüldü ( $p < 0.05$ ). (Tablo 4.21) Çocuğun D vitamini profilaksisi alması durumunda D vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4. 20.** D vitamini damla alma durumu ile D vitamini arasındaki ilişki

		D Vitamini Sonucu				P
		Minimum	Maksimum	ortalama	standart sapma	
D vitamini Damla	Evet	3,54	69,60	25,22	15,53	<b>0,018</b>
	Hayır	5,10	35,30	16,64	7,08	

**Tablo 4. 21.** D vitamini damla alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

			D Vitamini Düzeyleri			Total	p
			Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
D vitamini Damla	Evet	n	97	35	63	195	<b>0,013</b>
		%	%50	%18	%32	%100	
	Hayır	n	17	7	1	25	
		%	%68	%28	%4	%100	



**Şekil 4. 11.** D vitamini damla alma durumu ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan çocuklar yaş aralıklarına göre 6 gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan çocukların serum D vitamini düzeylerine bakıldığında tüm yaşlarda D vitamini eksikliği sırasıyla % 44, % 66, % 47, % 46, % 48, % 60 daha sık tespit edildi. ( Tablo 4.22 ) Yaşlara göre; 1-2 yaş aralığındaki 48 çocuğun (%21.8) D vitamini ortalaması  $28.12 \pm 17.73$  ng/ml, en düşük değer 3.89 ng/ml, en yüksek değer 69.6 ng/ml; 2-3 yaş aralığındaki 50 çocuğun (%22.72) D vitamini ortalaması  $21.98 \pm 14.9$  ng/ml, en düşük değer 4.96 ng/ml, en yüksek değer 68.44 ng/ml; 3-4 yaş aralığındaki 30 çocuğun (%13.63) D vitamini ortalaması  $25.79 \pm 14.65$  ng/ml, en düşük değer 7.64 ng/ml, en yüksek değer 56.38 ng/ml; 4-5 yaş aralığındaki 41 çocuğun (%18.63) D vitamini ortalaması  $23.48 \pm 11.6$  ng/ml, en düşük değer 3,99 ng/ml, en yüksek değer 49.93 ng/ml; 5-6 yaş aralığındaki 31 çocuğun (%14.0) D vitamini ortalaması  $25.29 \pm 15.68$  ng/ml, en düşük değer 6.01 ng/ml, en yüksek değer 57.21 ng/ml; 6-7 yaş aralığındaki 20 çocuğun (%9.0) D vitamini ortalaması  $18.21 \pm 12.84$  ng/ml, en düşük değer 3.54 ng/ml, en yüksek değer 44.03 ng/ml olarak saptandı. Çocukların yaş grupları açısından çocukların D Vitamini düzeyi arasında sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.23)

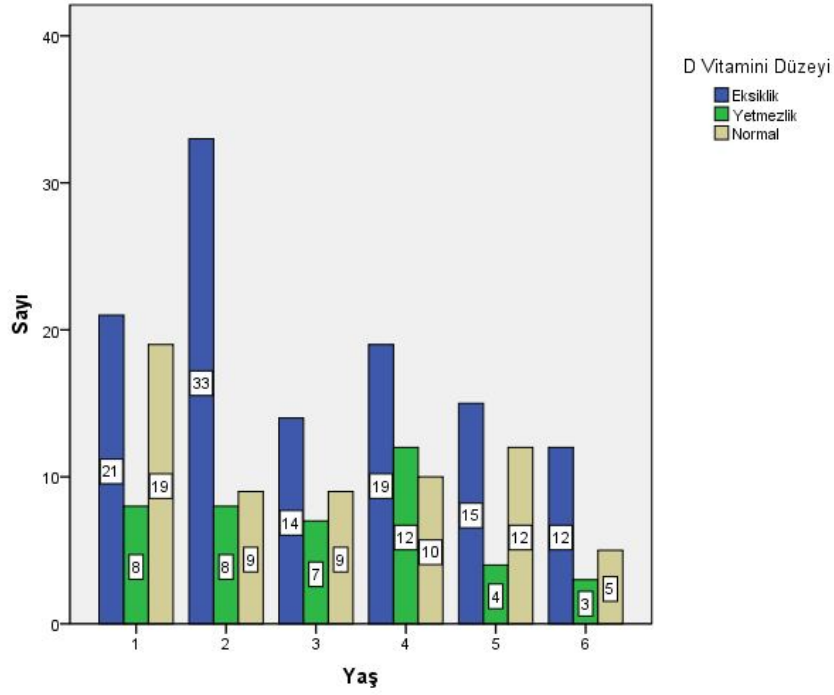
**Tablo 4. 22.** Yaş ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

yaş	İstatistik	D Vitamini Düzeyi			Total	P
		Eksiklik	Yetmezlik	Normal		
1-2	n	21	8	19	48	0.264
	%	%44	%17	%40	%100	
2-3	n	33	8	9	50	
	%	%66	%16	%18	%100	
3-4	n	14	7	9	30	
	%	%47	%23	%3	%100	
4-5	n	19	12	10	41	
	%	%46	%29	%24	%100	
5-6	n	15	4	12	31	
	%	%48	%13	%39	%100	
6-7	N	12	3	5	20	
	%	%60	%15	%25	%100	



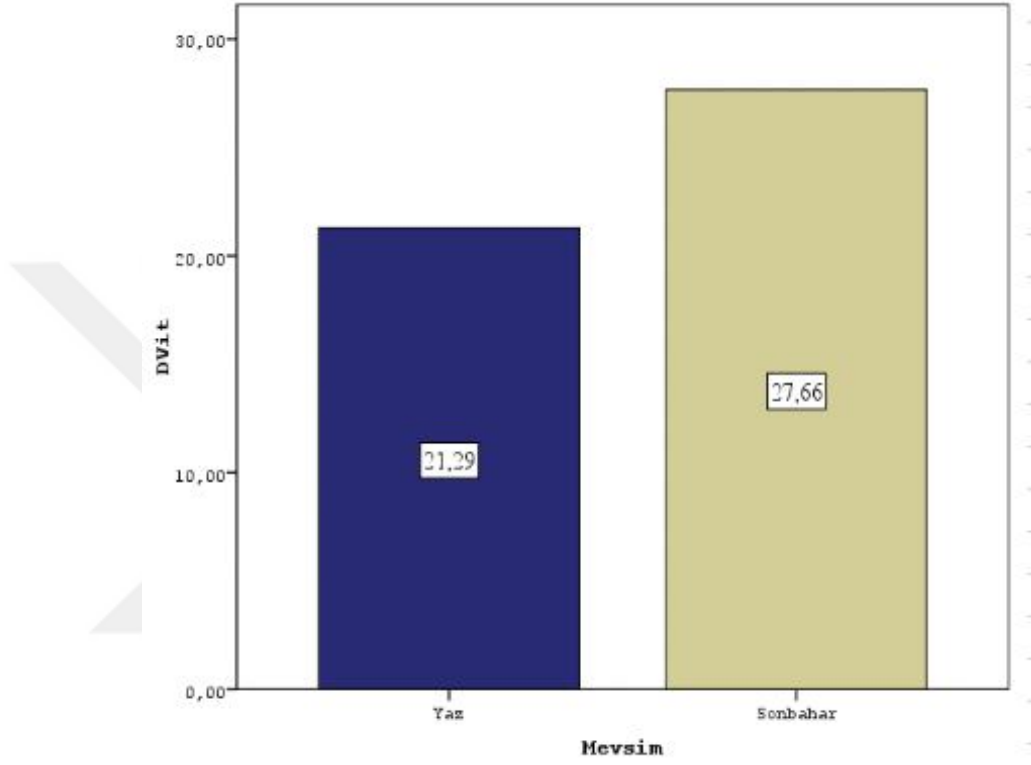
**Tablo 4. 23.** Yaş ile D vitamini arasındaki ilişki

Yaş	D Vitamini Sonucu					P
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard sapma	
1-2	48	3.89	69.60	28.12	17.73	0.149
2-3	50	4.96	68.44	21.98	14.90	
3-4	30	7.64	56.38	25.79	14.65	
4-5	41	3.99	49.93	23.48	11.60	
5-6	31	6.01	57.21	25.29	15.68	
6-7	20	3.54	44.03	18.21	12.84	

**Şekil 4. 12.** Yaş ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması**Tablo 4. 24.** Mevsimlere göre D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Mevsim	n	D Vitamini Sonucu				P
		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	
Yaz (1 Haziran-31 Ağustos)	118	3,54	68,4	21,29	14,54	<b>0,001</b>
Sonbahar (1 Eylül - 30 Kasım)	102	5,2	69,6	27,66	14,97	

Mevsimplere göre D vitamini düzeyleri incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Sonbahar aylarındaki ortalama D vitamini seviyesinin yaz aylarındaki D vitamini seviyesine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.



**Şekil 4. 13.** Mevsimlere göre D Vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 4. 25.** Spearman Korelasyon Analizine göre sayısal ifadelerin analizi, ilişkileri ve ilişki katsayıları

		Anne Yaşı	Baba Yaşı	Kardeş Sayısı	Kardeş Sırası	D vitamini kullanım Süresi	D vitamini Damla Sayısı	Güneşe Çıkarma Süresi	Anne Sütü Alma Süresi	Vit D Düzeyi
Anne Yaş	R	1,000	<b>%86</b>	<b>%23</b>	<b>%27</b>	<b>%17</b>	%1	%-8	<b>%20</b>	%3
	P	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,007</b>	,424	,108	<b>,002</b>	,328
Baba Yaş	r	<b>%86</b>	1,000	<b>%27</b>	<b>%27</b>	<b>%12</b>	%-8	<b>%-13</b>	<b>%21</b>	%-1
	p	<b>,000</b>	.	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,039</b>	,113	<b>,031</b>	<b>,001</b>	,447
Kardeş Sayısı	r	<b>%23</b>	<b>%27</b>	1,000	<b>%66</b>	%-9	%0	<b>%2</b>	%-2	%-1
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.	<b>,000</b>	,095	,487	<b>,042</b>	,379	,420
Kardeş Sırası	r	<b>%27</b>	<b>%27</b>	<b>%66</b>	1,000	%-2	%-1	<b>%-17</b>	%-7	%2
	p	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	.	,409	,442	<b>,006</b>	,149	,376
D vitamini kullanım Süresi	r	<b>%17</b>	<b>%12</b>	%-9	%-2	1,000	<b>%45</b>	%4,10	%5	%4
	p	<b>,007</b>	<b>,039</b>	,095	,409	.	<b>,000</b>	,272	,213	,266
D vitamini Damla Sayısı	r	%1	%-8	%0	%-1	<b>%45</b>	1,000	%1	%-2	<b>%18</b>
	p	,424	,113	,487	,442	<b>,000</b>	.	,052	,369	<b>,004</b>
Güneşe Çıkarma Süresi	r	%-8	<b>%-13</b>	<b>%12</b>	<b>%-17</b>	%4,1	%1	1,000	%0	<b>%29</b>
	p	,108	<b>,031</b>	<b>,042</b>	<b>,006</b>	,272	,052	.	,348	<b>,000</b>
Anne Sütü Alma Süresi	r	<b>%20</b>	<b>%21</b>	%-2	%-7	%5	%-2	0	1,000	%-2
	p	<b>,002</b>	<b>,001</b>	,379	,149	,213	,369	,348	.	,378
Vit D Düzeyi	r	%3	%-1	%-1	%2	%4	<b>%18</b>	<b>%29</b>	%-2	1,000
	p	,328	,447	,420	,376	,266	<b>,004</b>	<b>,000</b>	,378	.

Spearman Korelasyon Analizine göre sayısal ifadelerin analizi, ilişkileri ve ilişki katsayıları incelendiğinde; Çalışma gurubuna alınan çocukların anne yaşı arttıkça aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

Çalışma gurubuna alınan çocukların anne yaşı arttıkça aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

- %86 ihtimalle baba yaşı arttı

- %23 ihtimalle kardeş sayısı arttı
- %27 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sırası arttı
- %27 ihtimalle D vitamini kullanma süresi arttı
- %30 ihtimalle anne sütü alma süresi uzadı

Çalışma grubuna alınan çocukların baba yaşı arttıkça, aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

- %86 ihtimalle anne yaşı arttı
- %27 ihtimalle kardeş sayısı arttı
- %66 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sırası arttı
- %13 ihtimalle güneşe çıkarma süresi azaldı
- %21 ihtimalle anne sütü alma süresi uzadı.

Çalışma grubuna alınan çocukların kardeş sayısı arttıkça, aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

- %23 ihtimalle anne yaşı arttı
- %27 ihtimalle baba yaşı arttı
- %66 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sırası arttı
- %2 ihtimalle güneşe çıkarma süresi uzadı

Çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sırası arttıkça, aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

- %27 ihtimalle anne yaşı arttı
- %27 ihtimalle baba yaşı arttı
- %66 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sayısı arttı
- %17 ihtimalle güneşe çıkarma süresi azaldı.

Çalışma grubuna alınan D vitamini kullanım süresi arttıkça, aşağıdaki durumlar gözlemlendi:

- %17 ihtimalle anne yaşı arttı
- %12 ihtimalle baba yaşı arttı
- %45 D vitamini damla sayısı arttı

Çalışma grubuna alınan çocuklarda D vitamini damla sayısı arttıkça

- %45 ihtimalle D vitamini kullanım süresi uzadı
- %18 ihtimalle D vitamini düzeyi yüksek çıktı

Çalışma grubuna alınan çocuklarda güneşe çıkma süresi uzadıkça

- %13 ihtimalle baba yaşı azaldı.
- %17 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sırası azaldı.
- %12 ihtimalle çalışma grubuna alınan çocuğun kardeş sayısı arttı
- %29 ihtimalle D vitamini düzeyi yüksek çıktı.

Çalışma grubuna alınan çocuklarda anne sütü kullanım süresi uzadıkça

- %20 ihtimalle anne yaşı arttı
- %21 ihtimalle baba yaşı arttı.

Çalışma grubuna alınan çocukların D vitamini düzeyi arttıkça

- %18 ihtimalle D vitamini damla sayısı arttı.
- %29 ihtimalle güneşe çıkarma süresi uzadı.

**Tablo 4. 26.** D vitamini düzeyine etki eden parametrelerin Kruskal Wallis yöntemiyle analizi

Değişken	Kategori	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Yaş (yıl)	Eksiklik	1,00	6,00	3,09	1,64	0,919
	Yetmezlik	1,00	6,00	3,12	1,52	
	Normal	1,00	6,00	3,03	1,73	
Anne Yaşı(yıl)	Eksiklik	21,00	41,00	30,36	5,31	0,088
	Yetmezlik	24,00	43,00	32,33	4,77	
	Normal	20,00	41,00	30,34	5,34	
Baba Yaşı(yıl)	Eksiklik	24,00	48,00	34,02	5,76	0,197
	Yetmezlik	25,00	54,00	35,74	5,93	
	Normal	21,00	44,00	33,31	5,47	
Kardeş Sayısı	Eksiklik	1,00	5,00	1,92	0,81	0,866
	Yetmezlik	1,00	5,00	1,88	0,87	
	Normal	1,00	4,00	1,89	0,65	
Kardeş Sırası	Eksiklik	1,00	5,00	1,55	0,80	0,823
	Yetmezlik	1,00	5,00	1,54	0,90	
	Normal	1,00	4,00	1,56	0,74	
D vitamini kullanım Süresi (ay)	Eksiklik	0,00	36,00	9,73	6,22	0,283
	Yetmezlik	0,00	18,00	8,48	5,18	
	Normal	0,00	24,00	10,27	4,02	
Damla Sayısı	Eksiklik	0,00	10,00	2,92	1,66	<b>0,034</b>
	Yetmezlik	0,00	9,00	2,83	1,64	
	Normal	0,00	6,00	3,33	0,91	
Güneşe Çıkma	Eksiklik	2,00	56,00	14,12	10,58	<b>&lt;0,001</b>

Süresi (saat/hafta)	Yetmezlik	2,00	70,00	20,67	14,86	
	Normal	2,00	70,00	27,97	22,21	
Anne Sütü Alma Süresi(ay)	Eksiklik	0,00	36,00	17,04	8,16	0,122
	Yetmezlik	0,00	36,00	19,35	8,35	
	Normal	0,00	36,00	16,16	7,49	
Vitamin D Sonuç (ng / ml)	Eksiklik	3,54	19,91	13,13	4,43	<b>0,000</b>
	Yetmezlik	20,32	29,75	24,31	2,79	
	Normal	30,07	69,60	44,00	11,27	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeylerine göre yaşları arasında farklılık olup olmadığı Kruskal wallis yöntemiyle incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların yaş dağılımlarının D Vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark teşkil etmediği tespit edildi ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.26)

**Tablo 4. 27.** D vitamini düzeyi ile yaş arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Yaş (yıl)	Eksiklik	1,00	6,00	3,09	1,64	0,919
	Yetmezlik	1,00	6,00	3,12	1,52	
	Normal	1,00	6,00	3,03	1,73	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre anne yaşları arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların anne yaşı ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ). (Tablo 4.27)

**Tablo 4. 28.** D vitamin düzeyi ile anne yaşı arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Anne Yaşı(yıl)	Eksiklik	21,00	41,00	30,36	5,31	0,088
	Yetmezlik	24,00	43,00	32,33	4,77	
	Normal	20,00	41,00	30,34	5,34	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre baba yaşları arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların baba yaşı ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.28)

**Tablo 4. 29.** D vitamini düzeyi ile baba yaşı arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Baba Yaşı(yıl)	Eksiklik	24,00	48,00	34,02	5,76	0,197
	Yetmezlik	25,00	54,00	35,74	5,93	
	Normal	21,00	44,00	33,31	5,47	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre kardeş sayısı arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların kardeş sayısı ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.29)

**Tablo 4. 30.** D vitamini düzeyi ile kardeş sayısı arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Kardeş Sayısı	Eksiklik	1,00	5,00	1,92	0,81	0,866
	Yetmezlik	1,00	5,00	1,88	0,87	
	Normal	1,00	4,00	1,89	0,65	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre kardeş sırası arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların kardeş sırası ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.30).

**Tablo 4. 31.** D vitamini düzeyi ile kardeş sırası arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Kardeş Sırası	Eksiklik	1,00	5,00	1,55	0,80	0,823
	Yetmezlik	1,00	5,00	1,54	0,90	
	Normal	1,00	4,00	1,56	0,74	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre D Vitamini kullanım süresi arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan



çocukların D Vitamini kullanım süresi ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. (  $p > 0,05$  ) ( Tablo 4.31 ).

**Tablo 4. 32.** D vitamini düzeyi ile D vitamini kullanım süresi arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
D vitamini kullanım Süresi (ay)	Eksiklik	0,00	36,00	9,73	6,22	0,283
	Yetmezlik	0,00	18,00	8,48	5,18	
	Normal	0,00	24,00	10,27	4,02	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine göre D Vitamini damla sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.32).

D Vitamini eksiklik ve yetmezliği çeken çocukların ortalama olarak kullandığı damla sayısı birbirine yakın iken D Vitamini seviyesi normal olan çocukların kullandığı ortalama damla sayısı diğerlerine göre farklılık yaratacak ölçüde yüksekti (ortalama:3,33 damla).

**Tablo 4. 33.** D vitamini düzeyi ile D vitamini damla kullanımı arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Damla Sayısı	Eksiklik	0,00	10,00	2,92	1,66	<b>0,034</b>
	Yetmezlik	0,00	9,00	2,83	1,64	
	Normal	0,00	6,00	3,33	0,91	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeylerine göre haftalık güneşe çıkma süreleri arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların haftalık güneşe çıkma süreleri arasında D Vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. (  $p < 0,05$  ) (Tablo 4.33 ).

**Tablo 4. 34.** D vitamini düzeyi ile güneşlenme süresi arasındaki ilişki

		Minimu m	Maksimu m	Ortalam a	Standard Sapma	P
Güneşe Çıkarma Süresi (saat/hafta)	Eksiklik	2,00	56,00	14,12	10,58	<b>&lt;0,001</b>
	Yetmezlik	2,00	70,00	20,67	14,86	
	Normal	2,00	70,00	27,97	22,21	

Çalışmaya alınan çocukların D vitamini düzeyine anne sütü alma süreleri arasında farklılık olup olmadığı incelendi. Buna göre çalışmaya alınan çocukların anne sütü alma süresi ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.34 )

**Tablo 4. 35.** D vitamini düzeyi ile anne sütü alma süresi arasındaki ilişki

		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standard Sapma	P
Anne Sütü Alma Süresi(ay)	Eksiklik	0,00	36,00	17,04	8,16	0,122
	Yetmezlik	0,00	36,00	19,35	8,35	
	Normal	0,00	36,00	16,16	7,49	

## 5. TARTIŞMA

D vitamini; yağda eriyen vitaminler arasında yer almakta olup aynı zamanda endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür.

D vitamininin en önemli etkisi kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu üzerinedir (129,130). Bununla birlikte son yıllarda, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin yaygın kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dahil olduğu bir çok kronik hastalıkla ilişki içinde olduğu bulunmuştur (131). Bu yaygın hastalıkların spektrumu özellikle endişe vericidir çünkü D vitamini eksikliği artık küresel bir problem olarak kabul edilmektedir (132).

Günümüzde D vitamini desteği uygulamaları coğrafya, iklim ve kültürel nedenlerden dolayı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Kanada Pediatri Akademisi anne sütü alan bütün bebeklere yaz aylarında 400 IU, kış aylarında ise 800 IU D vitamini önermektedir (67). Amerikan Pediatri Akademisi'nin en son tavsiye ettiği yeterli D vitamini dozu 200 IU gündür (1). ESPE (European Society For Pediatric Endocrinology) term bebeklere 200 - 800 IU D vitamini verilmesini, yetersiz güneş alan ve cilt rengi koyu olanlar gibi risk faktörleri bulunanlara ise 1000 IU' ye kadar çıkılmasını önermiştir (128). Ülkemizde 29 Nisan 2005'te T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan "Bebeklerde D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi" çerçevesinde 400 IU D vitaminin doğumdan sonraki 15. günde başlanarak en az bir yıl süreyle kullanılması önerilmiştir (4). Pehlivan ve ark.'nın (133) 204 hekim üzerinde yaptıkları bir çalışmada hekimlerin % 3.9'unun D vitamini damlası önermedikleri, D vitamini öneren hekimlerin % 58.6' sının D vitamini damlası, geri kalanların ise multivitamin şeklinde D vitamini önerdikleri, 204 hekimin % 78'inin her gün 3 damla (400 IU), % 8.2'sinin her gün 6 damla (800 IU) önerdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamıza dahil olan çocukların 25'inin (%11.3) D vitamini kullanmadığı; 195' inin (% 88.6) D vitamini kullandığı gözlemlendi.

D vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış çalışmalarda D vitamini kullanma ve D vitaminini düzenli kullanma oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Göker ve ark.

(134) 101 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada bunların % 12.9 'unun düzensiz ve kısa süreli D vitamini kullandığını saptamışlardır.

D vitamini düzeyini belirlemede en önemli parametre serum 25(OH)D'dir (14, 135, 136). D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25(OH)D düzeyi 'eşik değer' saptanarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda, 25(OH)D düzeyine göre D vitamini eksiklik ve yetersizlik tanımları değişmiştir. Yapılan son çalışmalara göre genel olarak kabul edilen D vitamini eksiklik sınırı 20 ng/ml, D vitamini yetersizlik sınırı 30 ng/ml olarak kabul edilmektedir (135, 136).

Dünyada D vitamini yetersizliğinin, eksikliğine göre daha fazla görüldüğü ve daha büyük bir sorun olduğu belirtilmektedir (137,138). Bugün dünyadaki tüm çocuk ve erişkinlerin %30-50'sinde; Avrupa, Amerika ve Kanada'daki erişkin erkek ve kadınların ise %20-100'ünde D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir (67,68). Bu nedenle tüm yaş gruplarının D vitamini ile desteklenmesi veya D vitamini ile zenginleştirilmiş ürünlerden günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak miktarda tüketmelerinin sağlanması önerilmektedir (59,139).

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada kış mevsiminde D vitamini düzeyleri düşük bulunmuş; 3-14 yaşları arasındaki çocuklarda % 14, 15-18 yaşlarında ise % 47 D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir (140). Amerika'da 1-5 yaş aralığında yapılan bir çalışmada İspanyol kökenli olanlarda % 18.1, İspanyol kökenli olmayan zencilerde ise % 26.3 oranında D vitamini eksikliği olduğu tespit edilmiştir (141). Çinde 1 ay-16 yaş arasında 6008 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada en yüksek D vitamini seviyeleri 0-1 yaş aralığında, en düşük D vitamini seviyeleri ise adölesan döneminde tespit edilmiştir (142). Ankara'da 0-16 yaş arası 440 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin toplam oranı % 40 olarak tespit edilmiştir (81). Çalışmamızda D vitamini eksikliği % 51,8, D vitamini yetersizliği ise % 19.0 olarak bulundu. Lapatsanis ve arkadaşlarının (140) yaptıkları çalışmada olgular 3-10, 11-14 ve 15-18 yaş olarak gruplandırılmış ve en fazla D vitamini eksikliği 15-18 yaş grubunda tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği/yetersizliği oranımız yabancı ülkelerde yapılan çalışmalara göre yüksek çıktı. Çalışmamızın sonucunda, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin, D vitamini

kullanımıyla ilgili Sağlık Bakanlığının desteklediği toplumsal bir kampanya olmasına rağmen toplam % 70.8 olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmüştür.

Anne sütü, bebeğin gereksinim duyduğu besin maddelerini uygun miktar ve kalitede içermesi, ayrıca enfeksiyonlara karşı koruyucu özellikleri ile tek fizyolojik besin kaynağıdır. Bebeğin fizyolojik ve psikososyal gereksinimlerini ilk 6 ay tek başına karşılayabilir. Anne sütündeki D vitamini konsantrasyonu yaklaşık 25 IU/L olup son derece düşüktür (143, 144). Anne sütündeki D vitamini düzeyiyle anne serumundaki D vitamini düzeyleri ilişkilidir. Yenidoğan bir bebeğin serum 25-OH vitamin D düzeyi annesinin serum 25-OH vitamin D düzeyini yansıtır. Eğer annenin vitamin D deposu yeterli ise, bebek 8-12 hafta yetecek D vitamini deposu ile doğar (145). Anne sütünün mineral bileşimi annenin diyetine bağlıdır (146). Greer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anne sütü ile beslenen 48 bebekte serum 25-OH vitamin D düzeyi daha yüksek bulunmuştur (147). Yaptığımız çalışmada anne sütüyle beslenen çocukların D vitamini düzeylerinin diğer şekillerde beslenen çocuklara göre anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü.

D vitamini yetersizliği, geleneksel yaşam tarzı nedeniyle (dışarı az çıkma, kapalı giyinme gibi) kız çocukları daha çok etkilemektedir ve bu nedenle çalışmalar daha çok bu grubu hedef almıştır. Gültekin A. ve ark. (148) yaptığı çalışmada adolesan kızlarda 25(OH)D düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur. Ölmez ve arkadaşlarının İzmir’de adolesan kızlarda kış sonu döneminde yapmış oldukları çalışmada D vitamini yetersizliği bir bölgede %59, diğer bir bölgede %15 saptanmıştır. İki bölge arasındaki farkın nedeni olarak sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi farklılığı öne sürülmüştür (90). Mohammed Moussavi ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışmada kızlarda % 72,1 ve erkeklerde %18,3 oranında D vitamini eksikliği tespit edildiği ve kızlarda 4 kat daha sık olduğu belirtildi. Lapatsanis ve arkadaşları (140) adolesan kızlarda %61, erkeklerde ise %35 oranında vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olarak rapor etmişlerdir. Chapuy ve arkadaşlarının (150) Fransa’nın 9 coğrafik bölgesinde 1569 gönüllüyü kapsayan çalışmasında ise yaş ve cinsiyetin serum 25(OH)D3 düzeyi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar, özellikle daha az güneş ışınları ile karşılaşan toplum kesimleri için D vitamini destek programlarına gereksinim olduğunu,

ülkemizde de kız çocuklarının D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir (87, 151, 152). Çalışmaya alınan kız ve erkek çocuklar arasında D vitamini düzeyleri; eksiklik, yetmezlik ve normal olarak sınıflandırıldığında cinsiyete göre bu üç grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Yapılan çalışmalarda sosyoekonomik seviye ile D vitamini arasında ilişki olduğu ve düşük sosyoekonomik seviyenin D vitamini eksikliği için risk faktörü olduğu saptanmıştır (153). Ülkemizde, İzmir ilinde, iki farklı yerleşim bölgesinde yaşayan sağlıklı çocukların ailelerinin sosyoekonomik düzeyleri aylık gelir durumuna göre değerlendirilmiş ve D vitamini yetersizliğinin sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgede daha sık görüldüğü saptanmıştır (87). Lübnan'da yapılan çalışmada, sosyoekonomik düzeyi yüksek, orta ve düşük olan bölgelerdeki okullardan çocuklar çalışmaya alınmış ve D vitamini eksikliği ile sosyoekonomik ve sosyokültürel düzey düşüklüğü ilişkili bulunmuştur (151). Hatun ve arkadaşlarının (87) yaptığı çalışmada sosyoekonomik seviyenin D vitamini seviyesine etkili olmadığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, aileler aylık gelirleri, açısından 5 gruba ayrılmıştır ve bu 5 grup karşılaştırıldığında; D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun sebebinin; Sağlık Bakanlığı tarafından D vitamini damlasının ailelerin maddi durumlarına bakılmaksızın 0 - 1 yaş arası çocuklara ücretsiz olarak verilmesinin olduğunu düşünmekteyiz.

Çocuklarda D vitamini desteği ve 25(OH)D düzeyine etkisi ile ilgili çalışma sayısı azdır. Bugün için büyümekte olan bir çocuğun ne kadar D vitaminine ihtiyacı olduğu tam olarak bilinmemekle beraber çocukların ihtiyacının önerilenden daha fazla olduğu iyi bilinmektedir (154). Günümüzde D vitamini proflaksisinden anlaşılan sadece raşitizmi önlemek değil, uygun serum 25-OH vitamin D düzeyini sağlayarak vitamin D yetersizliğini de önlemektir. Böylece uygun kemik kütleline ulaşmanın yanında, diyabet ve kanser gibi hastalıkların oluşmasında hazırlayıcı rolü olan vitamin D yetersizliği gibi en azından bir faktörün etkisi ortadan kaldırılmış olacaktır. Yapılan çalışmalara göre çocuklara önerilen 200 IU D vitamininin yetersiz olduğu belirtilmektedir ve bu nedenle risk faktörleri göz önüne alınarak, günlük D vitamini ihtiyacını belirleyen daha çok klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır (36). Serum 25-OH vitamin D düzeyini uygun düzeylerde (30-50 ng/ml) tutabilen koruyucu vitamin D dozunun 400-1000 U/gün arasında olması gerektiği

bildirilmektedir (1). Yapılan bir diğer çalışmaya göre 200 IU/gün D vitamininin günlük ihtiyacı karşılamadığı, bu nedenle bebeklikten itibaren tüm çocuklara 400 IU/gün D vitamini verilmesi gerektiği önerilmektedir (19). Bizim çalışmamızda; D vitamini profilaksisini daha yüksek dozda alan çocukların, D vitamini seviyesinin normal çıkma oranının daha yüksek olduğu bulundu.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki güneş ışınlarının D vitamini sentezi üzerinde büyük etkisi vardır. Güneş ışınları mevsimlere göre farklılık göstermektedir. Kış aylarında güneş ışınlarının atmosfere daha eğik girmesi yeryüzüne ulaşabilen UV ışın oranını ve etkisini azaltmaktadır (155). Camdan geçerek gelen güneş ışınlarının ise D vitamini sentezi üzerinde etkisi yoktur (24,27,32). Bebeklerin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinik iken haftada 2 saat; kadınların el ve yüzlerinin haftada 3 kez günde 20 dakika güneş görmesi günlük D vitamini ihtiyacını karşılamak için yeterlidir (7). Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada doğal ultraviyole ışınlarıyla karşılaşma sonucu serum 25(OH)D3 düzeyinde iki buçuk kat artış saptanmıştır (156). İsveç'te yapılan bir çalışmada da serum 25(OH)D3 düzeyinin güneş ışını alınması ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (157). Moussavi ve arkadaşlarının araştırmasında da D vitamini eksikliğinin kızlarda daha sık olduğunu ve bu durumu da kızların erkeklerden 2 kat daha az güneşlenmesiyle ilişki olabileceğini belirttiler. Amerika ve Lübnan'da yapılan çalışmalarda güneşlenme ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor edilmiştir (149, 158). Arjantin'in kış mevsimi daha uzun süren bölgelerinde diğer bölgelerine göre deriden D vitamini sentezinin ve serum 25(OH)D3 düzeyinin daha düşük olduğu saptanmış olup, daha az güneş ışını alan bölgede D3 vitamini ve vitamin D3 formlarının daha düşük olduğu bulunmuştur (159). Bizim çalışmamızda güneşe maruz kalma süresi ile D vitamini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir. Güneş ışığına maruz kalma süresi uzadıkça çocuklarda tespit edilen D vitamini düzeyinin buna paralel olarak arttığı görüldü.

Çalışmamızda annesi çalışan ve çalışmayan çocuklar karşılaştırıldığında; annelerin % 44.1' i ev hanımı % 55.9' u ise çalışan annelerdi. Çalışmaya alınan çocukların annelerinin çalışıp çalışmamasına göre bakıldığında, annesi çalışan çocukların D vitamini düzeyinin normal çıkma oranı daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ebeveynlerin eğitim seviyesinin D vitamini düzeyine etkisini gösteren yeterli sayıda çalışma yoktur. Normalde çocukların beslenmesi dolayısıyla sağlıklı büyüme ve gelişmesinde ebeveynlerin eğitim seviyesi etkilidir. Ölmez ve arkadaşlarının (160) yaptığı bir çalışmada anne baba eğitim seviyesi düşük olan çocukların D vitamini seviyesinin daha düşük tespit edildiği bildirilmiştir. Bener ve arkadaşlarının (99) yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliği olan olgular ile normal düzeye sahip olguların değerlendirilmesinde anne baba eğitim düzeyi ile çalışıp çalışmaması ve yaptığı iş arasında ilişki olmadığı rapor edildi. Ancak infant dönemindeki olgularda yapılan çalışmalarda ebeveynlerin eğitim düzeyinin D vitamini eksikliği görülmesinde önemli bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Erişkin dönemde de bireylerin eğitim seviyesiyle D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (88, 161). Andıran ve arkadaşları yenidoğan döneminde D vitamini eksikliği için en önemli ilk 4 risk faktörünü maternal serum D vitamini düzeyinin 25 nmol/L'nin altında olması, örtülü olma, eğitimsiz anne olma ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü şeklinde sıralamışlardır (15). Çalışmamızda anne eğitim düzeyi ile D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesinde; anne eğitim düzeyi arttıkça D vitamini düzeyinin arttığı gözlemlendi. Annesi üniversite mezunu olanların D vitamini seviyesi normalliği daha fazla olarak tespit edildi. Babanın eğitim düzeyi ile D vitamini ortalama düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuçta anne eğitiminin çocukların D vitamini seviyesi üzerine etkisinin babaya göre daha fazla olduğunu gösterdi. Ancak anne babanın eğitilmiş veya eğitimsiz olması ile D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normalliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25-OH vitamin D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (8). Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu da göz önüne alınırsa, erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından önemli bir risk faktörünü maternal D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır. Emzirme sırasında annenin D vitamini desteği alması da anne sütünün D vitamini içeriğini değiştirebilir. Finlandiya'da Ala Houhala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada günlük 1000 IU D vitamini desteği alan annelerin sütündeki D vitamini konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (162). Hollis ve Wagner anne sütündeki D vitamini miktarını bebeğin serum 25 (OH) vitamin D



düzeşini normal seviyeye gelmesini sağlaması için annenin emzirme sırasında günlük 6000 IU D vitamini alması gerektiğini bildirmiştir (163). Çalışmamızda anneler gebelik dönemlerinde D vitamini takviyesi alma durumuna göre iki gruba ayrıldı. İkiyüzirmi annenin 98' inin ( % 44.5 ) gebelik döneminde D vitamini takviyesi almasına rağmen, 122' sinin ( % 55.5 ) almadığı öğrenildi. D Vitamini takviyesi alan annelerin çocuklarındaki D vitamini seviyesi ortalaması 27.68 çıkarken, D Vitamini takviyesi almayan annelerin çocuklarındaki D vitamini seviyesi ortalaması 21.48 olarak çıktı ve bu da istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Annesi gebeliğinde D vitamini kullanan çocukların D Vitamini seviyesinin normal çıkma durumu diğer gruplara göre daha yüksek bir ortalamaya sahipti. Annenin gebeliğinde D vitamini takviyesi alması durumunda çocuğun D vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışma 1 Haziran 2016 – 1 Aralık 2016 tarihleri arasında yapıldı.
2. Çalışmaya alınan kız çocukların yaş ortalaması  $3,16 \pm 1,5$ , erkek çocukların yaş ortalaması  $3,00 \pm 1,2$  olarak tespit edildi.
3. 1-7 yaş arasındaki toplam 220 sağlıklı çocukta % 51,8 D vitamini eksikliği, % 19,0 D vitamini yetersizliği saptandı. Eksiklik ve yetersizlik oranı toplamı % 70.8 çıkarken, D vitamini seviyesi normal çıkan (30 ng/ml) çocukların oranı % 29.2 olarak saptandı
4. D vitamini düzeyleri sayısal olarak ele alındığında kız çocukların ( $\mu:11,05$ ), erkek çocuklardan ( $\mu:17,75$ ) daha düşük D vitamini düzeyine sahip oldukları bulundu.
5. Anne eğitim düzeyi arttıkça çocuklardaki ortalama D Vitamini değerinin arttığı hesaplandı.
6. Annenin çalışması veya ev hanımı olmasının, D vitamini düzeyinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılığa sebep olmadığı bulundu.
7. Baba eğitim düzeyine göre üç grup arasında D vitamini seviyeri arasında sayısal ve kategorik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
8. Anne ve baba eğitim düzeyleri ile çalışma grubuna alınan çocukların D vitamini seviyeleri kıyaslandığında anne eğitiminin çocukların D Vitamini seviyesi üzerine etkisinin daha fazla olduğunu görüldü.
9. Akraba evliliği açısından gruplar arasında D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi
10. Çalışmaya alınan çocukların matür ve prematür doğum öyküsü olmasına göre bakıldığında prematür doğum öyküsü olan çocukların D Vitamini düzeyinin normal çıkma oranı matür doğum öyküsü olan çocuklara göre daha yüksekti. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Anne sütü alan ve almayan arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
12. Gelir düzeyine göre oluşturulan gruplar arasında D vitamini düzeylerinde sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi

13. Yaşadıkları evin güneş görüp görmemesi açısından çocukların D Vitamini düzeyi arasında sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi
14. Annenin gebeliğinde D vitamini takviyesi alması durumunda çocuğun D Vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür.
15. Çocuğun D vitamini profilaksisi alması durumunda D vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür
16. Çocukların yaş grupları açısından çocukların D Vitamini düzeyi arasında sayısal ve kategorik olarak herhangi bir farklılık tespit edilmedi
17. Anne yaşı arttıkça %27 ihtimalle D vitamini kullanma süresi arttı
18. Baba yaşı arttıkça, %13 ihtimalle güneşe çıkarma süresi azaldı
19. Çocuklarda D vitamini dozu arttıkça %18 ihtimalle D vitamini düzeyi yüksek çıktı. Kullanılan D Vitamini damla sayısının 3 ün üzerine çıkması 1-7 yaş arasındaki çocukların D Vitamini tedavilerinde daha doğru bir uygulama olduğunu düşündürmektedir.
20. Çalışmaya alınan çocukların haftalık güneşe çıkma süresi arttığında, çocuğun D Vitamini seviyesinin arttığı görülmüştür.
21. Anne sütü alma süresi ortalamasının D Vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü. ( $p>0,05$ )
22. Sonbahar aylarındaki ortalama D vitamini seviyesinin yaz aylarındaki D vitamini seviyesine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

## 7. KAYNAKLAR

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006 Aug;116(8):2062-72.
2. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. In *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 265-276.
3. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2007; 5(1): 34-41
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi ([www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr))
5. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174
6. Steven A, Abrams M. Nutritional rickets: An old disease returns. *Nutr Rev* 2002; 60: 1115.
7. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda rasisizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989; 11: 212-6
8. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-41
9. Specker BL, Valanis B, HertzbergV, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
10. Garland CF, Gorham ED. et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-261
11. Bodnar LM. Catov JM. Simhan HN. et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92; 3517-3522
12. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
13. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rasisizm sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389-96.
14. Hatun S, Pehlivan Ğ. Maternal D vitamini yetersizliği ve ülkemizdeki durumu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 306-11.

15. Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18(1): 47–50.
16. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F. Serum 25-hydroxy D vitamini: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537–540.
17. Karlson P. *Intrduction to Modern Biochemistry*. Çeviri: Telefoncu A. Biyokimya. Kırklareli: Sermet Matbaası, 1988;12 Baskı, 253.
18. Özsoylu S. Hormonal effect of cholecalciferol. *New Medical Journal* 1986; 2:3-6.
19. Özsoylu S. How long cholecalciferol called vitamin D. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(2):303.
20. Akpınar ve ark. D Vitamininin Yaşam Kalitesi İle İlişkisi Türk Osteoporoz Dergisi 2012; 18:13-18.
21. Holick MF. Vitamin D Deficiency, *Medical Progress*. *N Eng J Med*. 2007;357(3):266–281
22. Shea MK, Houston DK, Tooze JA et al. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:1165-1174.
23. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin D, 2002.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D (January 13, 2011) [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
25. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: 8-28.
26. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689–1696.
27. Kruse K.: *Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism*. In “Clinical Paediatric Endocrinology” Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995
28. Ongen B, Kabaroglu C, Parildar Z. Biochemical and Laboratory Evaluation of Vitamin D. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2008;6(1): 23–31.
29. Vieth R. D vitamini supplementation, 25-hidroksyD vitamini concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.

30. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res.* 2008 Mar; 127(3): 256-6
31. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005; 34: 367-372
32. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152
33. Saner G. Beslenme gereksinimleri. In *Pediyatri*. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 195-210
34. Ross C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 2011; 96(1): 53–58
35. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr et al. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137: 153-157.
36. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-250
37. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov) (erişim tarihi Mart 2011)
39. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1457-1459
40. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003 Feb 1;88(2): 234-7
41. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003 Apr;22(2): 142-6.
42. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); *Disorders of bone and mineral*

- metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 157-74.
43. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. Beslenme Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi 2007; 28: 225-234.
  44. Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. Williams Textbook of Endocrinology (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). TenTh edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.
  45. Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. Crit Rev Clin Lab Sci 2008;45(4): 339-414.
  46. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003.
  47. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Altern Med Rev 2005; 10: 94- 111
  48. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Horm Res 2002; 58: 3951
  49. Steven AA. Dietary Guidelines for Calcium and Vitamin D: A New Era. Pediatrics. 2011; 127: 566-568
  50. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı ([www.saglik.gov.tr/ACSAP](http://www.saglik.gov.tr/ACSAP))
  51. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioğlu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. Journal of Nutrition 2005; 135: 279-282
  52. Fauci, Anthony S., Harrison's principles of internal medicine / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical. v. <1-2 >.
  53. Harrison, J. R., Petersen, D. N., Lichtler, A. C., Mador, A. T., Rowe, D. W., ve Kream, B. E., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits transcription of type I collagen genes in the rat osteosarcoma cell line ROS 17/2.8. Endocrinology, 1989. 125(1): p. 327-333.
  54. Li, Y. C., Amling, M., Pirro, A. E., Priemel, M., Meuse, J., Baron, R., Delling, G., ve Demay, M. B., Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia

- in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology*, 1998. 139(10): p. 4391-4396.
55. Stumpf, W. E., Sar, M., Reid, F. A., Tanaka, Y., ve DeLuca, H. F., Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science*, 1979. 206(4423): p. 1188-1190.
  56. Holick, M. F., Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.
  57. Norman AW. Receptors for 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>: past, present, and future. *J Bone Miner Res* 1998 Sep; 13(9): 1360-9.
  58. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB Journal* 2001; 15: 2579–85.
  59. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalsemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
  60. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
  61. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
  62. Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(4):644-50.
  63. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338(12):777-83.
  64. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992;120(5):733-39.
  65. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
  66. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
  67. Holick MF, Chen TC. Vitamin d deficiency: A worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008; 87:1080S-1086S
  68. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d



- deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96: 1911-1930
69. 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: 1165-1168
70. Lips P. Vitamin d physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006; 92:4-8
71. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin d3. *Lancet*. 1982; 1: 74-76
72. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin d. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2007; 460:213-217
73. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin d-deficient adults. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010; 162:805-811
74. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin d, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989; 2:1104-1105
75. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin d in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000; 72:690-693
76. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine*. 2008; 168:1629-1637
77. Barlet, J.P., M.J. Davicco, and V. Coxam, Synthetic parathyroid hormone related peptide (1-34) fragment stimulates placental calcium transfer in ewes. *J Endocrinol* 1990. 127(1): p. 33-7.
78. Mulligan, M.L., et al., Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(5): p. 429 e1-9.

79. Kovacs, C.S., Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(2): p. 520S-528S.
80. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rahitis. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (Özel sayı)* 2002: 405-36.
81. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G, Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-29
82. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydın A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010 Oct; 49(7): 395-400.
83. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003 Oct-Dec; 45(4): 315-20.
84. Erol M, İşman FK, Kucur M, Hacibekiroğlu E. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Turk Ped Arş.* 2007; 42: 29-32.
85. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010 Jun; 39(2): 303-20.
86. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004 Aug; 89(8): 781-4.
87. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005 Feb; 135(2): 279-82.
88. Şıklar Z, Berberoğlu M. Maternal D vitamini eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2): 13-17.
89. Godar DE, Landry RJ, Lucas AD. Increased UVA exposures and decreased cutaneous Vitamin D (3) levels may be responsible for the increasing incidence of melanoma. *Med Hypotheses* 2009; 72(4): 434-43.
90. Olmez D, Bober E, Büyükgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr* 2006 Oct; 95(10): 1266-9.

91. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005 Feb; 135(2):218-22.
92. Gültekin A, Savaş A, Özalp İ. 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28: 119-25.
93. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25 hdroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204-10.
94. <http://www.vitamindcouncil.org/about-vitamin-d/how-do-i-get-the-vitamin-d-my-body-needs>
95. Atay Z, Bereket A. Vitamin D ve Güncel Öneriler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2): 9-12.
96. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:182-194.
97. Sniadecki J. Jerdrzej (1768-1838) on the cure of rickets. (1840) Cited by W Mozolowski. *Nature* 1939; 143:121-124.
98. A British Paediatric Association Report. Infantile hypercalcaemia, nutritional rickets, and infantile scurvy in Great Britain. *Br Med J* 1964; 1:1659-1661.
99. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 5:60-70.
100. Andıran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and a dolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-29.
101. Darly KG.: Hormones That Regulate Calcium Metabolism. In “Herper Biochemisterv”, Robert KM, Darly KG. (eds), 23 th edition, 515-522, Prentice- Haint., 1993.
102. Lynch E.: İonized Calcium: Pediatric Perspective, *Clinics of North America* 37 (2)373-379, 1990
103. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu Ş. Yordan N. ve Çoşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, *Katkı Pediatri Dergisi*; 11(4):345-386, 1990
104. Nicholson J.F. and Pesce M.A.: Laboratory Medicine and Reference Tables, In “Nelson Textbook of Pediatrics”, Berhman R.E. (eds), 15. Edition, 2037, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.

105. Popovtzer M.M., Knochel J.P. and Kumar R.: Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity, in Renal and electrolyt disorders, Schrier R.W., fifth edit., 241-319, lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
106. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6 suppl): S1678- 88.
107. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. T Klin J Pediatr 2002; 11:211-20.
108. Özsoylu S. D vitamini metabolizması. Katkı Pediatr Derg1990; 11: 359-366.
109. Greenbaum LA. Electrolyte and acid-base disorders. Nelson Textbook of Pediatrics (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed, Saunders, Philadelphia, 2003; 45:191-242.
110. Bilginer Y, Beşbaş N. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve böbrek. Katkı Pediatr Derg 2007; 1: 110-149.
111. Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. South Med J 2000; 93: 1162-1164.
112. Murat Yurdakök. Rikets. Katkı Başasistanlık Bülteni. Cilt: 2 (2) Özel Sayı, Hacettepe Pediatri Bilim Dalı, Şubat 1981.
113. Bilir Ş. Ana ve Çocuk Sağlığı. 3. Baskı, Hacettepe Üniversitesi, Yayın No: A-14,1979.
114. Lapatsanis P, Deliyanni V, Doxiadis S. Vitamin D deficiency rickets in Greece, J Pediatr 1968; 73: 195–202. 67.
115. Dunnigan MB, Glekin BM, Henderson JB, et al. Prevention of rickets in Asian children: assessment of the Glasgow campaign. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;291(6490): 239–42.
116. Posen S, Kilhan H, Latham S, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy an insufficiently recognized syndrome. Clin Chem 1977; 23: 292-294.
117. Kraut JR, Metrick M, Maxwell NR, et al. Isoenzyme studies in transient hyperphosphatasemia of infancy. Ten new cases and a review of the literature. Am J Dis Child 1985; 139: 736-740. 51
118. Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003 Oct 25;362(9393): 1389-400.

119. Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, *Katkı Pediatri dergisi* 1990; 11:369–379
120. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Metabolic Bone Disease. In Wilson JD, Foster DW (ed). *Williams Textbook of Endocrinology* 8. edition. Philadelphia: WB Saunders Company Pres, 1992: 1477–1517.
121. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006 Sep;4(3): 96-102.
122. Demirçeken F, Zorlu P, Kutlu AO, Teziç T, Darı S. Adölesan dönemde güneş ışığı eksikliğine bağlı rikets: bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001; 44: 79–81.
123. Al-Jurrayan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescent, *Saudi Med J* 2002; 23: 182–185.
124. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler* 2008;4(5): 38-44.
125. Orhan M.F. Erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin özellikleri. *Uzmanlık Tezi* 2006; Erzurum.
126. Kruse K, Bartels H, Kracht U. Parathyroid function in different stages of vitamin D deficiency rickets, *Eur J Pediatr* 1984 Jan; 141(3):158–162.
127. Özkan B, Büyükavcı M, Energin M. Nutrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 30–35.
128. Specker BL. Do North American women need supplemental D vitamini during pregnancy or Lactation? *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 484–49
129. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biyokimya*. Çeviri Editörü: Ulukaya Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri; 2007.
130. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: MCGraw-Hill Companies; 2005. p. 2238-86.

131. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrom at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57:298-305.
132. Wacker M, Holick MF. Vitamin D-Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013; 5:111-48.
133. Pehlivan İ, Hatun S, Aydoğan M, ve ark. Gebeliğin son üç ayında ve süt çocuğunda D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini desteğinin değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı, Kayseri, 2001; S: 85.
134. Göker ve Ark. Çocuk polikliniğine müracat eden 3-36 ay çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı ve bulguların yorumu. Dr. Sadi Konuk Bakırköy Eğitim Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
135. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2008 Mar 8
136. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, DawsonHughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 Jul;84(1):18-28
137. El-Hajj Fuleihan, Vieth R. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal health in children and adolescents. *International Congress Series* 1297 2007:91108.
138. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002 May;30(5):771-7.
139. William B. Grant MFH. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medicine Review* 2005;10(2):94-111
140. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, et al. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 348-55
141. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010; 125: 633-9.
142. Zhu Z, Zhan J, Shao J, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *BMC Public Health* 2012; 14; 12:126

143. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. *N Z Med J* 2000; 113(1117): 374–6.
144. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11 (4): 345–50.
145. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004; 801–9.
146. Turgay Coşkun. Anne sütü ile beslenme. *Katkı Pediatr Derg* 2003; 25: 163-183.
147. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008 Nov; 122(5): 1142-52
148. Gultekin A, Ozalp I, Hasanoglu A, Unal A. Serum-25hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *Turk J Pediatr* 1987 Jul-Sep;29(3):155-62.
149. Moussavi M, Heidarpour R, Aminorroaya A, Pournaghshband Z, Amini M. Prevalence of vitamin D deficiency in Isfahani high school students in 2004. *Horm Res* 2005; 64: 144–148
150. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327:1637-1642
151. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4): E53
152. Budak N, Cicek B, Sahin H, Tutus A. Bone mineral density and serum 25hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of the female university students. *Int J Food Sci Nutr* 2004 Nov;55(7):569-75
153. Puri S, Marwaha RK, Agarwal N et al. Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from different socioeconomic strata in Delhi: relation nutrition and lifestyle. *British J of Nutr* 2008; 99: 876–882.
154. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D: Benefits for bone, and beyond. *Contemporary Pediatrics* 2006; 1: 1-8.
155. Rajeswari J, Balasubramanian K, Bhatia V, Sharma VP, Agarwal AK. Aetiology and clinical profile of osteomalacia in adolescent girls in northern India. *Natl J India* 2003; 16: 139–142.

156. Siddiqui AM, Kamfar HZ. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region. Saudi Arabia. Saudi Med J 2007; 28: 441–444.
157. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J et al. Sunlight increases serum 25(OH) D vitamini concentration whereas 1,25(OH)2D3 is unaffected. Result from a general population study in Goteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). Eur J Clin Nutr 1995; 49: 400–407,
158. Gordon CM, De Peter K, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 531–537
159. Ladizesky M, Lu Z, Oliveri B et al. Solar ultraviolet B radiation and photoproduction of D vitamini 3 in central and southern areas of Argentina. J Bone Miner Res 1995; 10: 545–549.
160. Ölmez D, Büyükgebiz A. İzmir ilinde iki farklı sosyoekonomik yerleşim bölgesinde yaşayan sağlıklı kız adölesanlarda subklinik vitamin D eksikliği, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, İzmir 2004.
161. Semba RD, Garrett E, Johnson BA, Guralnik JM, Fried LP. Vitamin D deficiency among older women with and without disability. Am J Clin Nutr 2000; 72: 1529–1534.
162. Ala Houhala M, Koskinen T, Koskinen M&Visakorpi JK. 25-hydroxyvitamin D and vitamin D in human milk: effects of supplementation and season. Am J Clin Nutr 1988; 48(4): 1057-60.
163. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: highdose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am J Clin Nutr 2004; 80(6) (Suppl): 1752S-8S.