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

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PEDİATRİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA SERUM 25 (OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ESRA ÜLGEN TEMEL

DÜZCE–2015



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ PEDİATRİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA SERUM 25 (OH) VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. ESRA ÜLGEN TEMEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. KENAN KOCABAY

TEZ DANIŞMANI

DÜZCE–2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasında emeği geçen tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan, herbiri özveri ile hekimlik sanatını icra eden, bu meslekte şekillenmemde çok büyük emekleri olan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na, Prof. Dr. Bünyamin DİKİCİ'ye, Doç. Dr. Hakan UZUN'a, kliniğimizden ayrılmış olan Prof. Dr. Dursun Ali ŞENSES'e ve Doç. Dr. Mesut OKUR'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen, klinik tecrübelerinden faydalandığım, cerrahi yönünde gelişmememde büyük emekleri olan başta Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Dr. Aybars ÖZKAN olmak üzere tüm Çocuk Cerrahisi hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ve istatistiklerin yapımında yardımını esirgemeyen üniversitemiz Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Mehmet Ali SUNGUR'a,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, asistanlık döneminin zorlu ve güzel günlerini onlarla geçirdiğim için kendimi şanslı hissettiğim asistan ve uzman arkadaşlarıma,

Kliniğimizin fedakâr ve kalpleri sevgi dolu hemşirelerine, sekreterlerimize ve personellerimize,

Sonsuz sevgileri, emekleri ve her zaman hissetirdikleri güven için çok sevdiğim annem ve babama, ağabeylerime,

Sevgi, özveri ve güleryüzle her zaman yanımda olan, eşim Emre TEMEL'e sonsuz teşekkür ederim.

Esra ÜLGEN TEMEL

Temmuz 2015

TÜRKÇE ÖZET

D vitamini eksikliği ve yetersizliği özellikle bebekleri, çocukları ve adölesanları etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. D vitamini eksikliğinin kemik sağlığına olan etkileri dışında, insan vücudunda başka birçok sistem de D vitamini eksikliği ve yetersizliğinden etkilenmektedir.

Son yıllarda ailelerin ve dolayısıyla çocukların sosyal aktivitelerinin değişiklik göstermesi nedeni ile alışveriş merkezleri, kapalı oyun alanları ve evde daha çok vakit geçirmeleri sonucunda çocuklar güneş ışınlarından yeterince faydalanamamaktadır.

Çalışmamızda yaşları 12–83 ay olan 100 çocuğun Haziran-Ağustos 2014 tarihleri arasında, serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile Ca, P, ALP düzeyleri incelendi. Bu yaş grubundaki çocukların güneş ışınlarına maruziyetleri, sosyodemografik durumları, oral D vitamini desteği almaları gibi bazı özellikleri sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve serum D vitamini düzeylerini etkileyen parametreler saptanmaya çalışıldı. İncelenen olgularda serum 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması 27,0 ±12,4 ng/ml'ydi. Şiddetli D vitamini eksikliği %6, D vitamini eksikliği % 17, D vitamini yetersizliği %6 olguda saptandı. Anne sütü ile beslenme, kreş veya anaokulu gibi kapalı yerlerde gündüz bakımı alma, vücut kitle indeksinin 5. persantilin altında olması durumlarının serum 25(OH)D vitamini düzeyleri üzerinde azaltıcı etkisi olduğu saptandı. Yaşları 12–36 ay arasındaki çocukların 37–83 ay arasındaki çocuklara göre güneş ışığından yararlanma sürelerinin daha kısa olduğu görüldü.

Ülkemiz güneş ışınları açısından zengin bir ülke olmasına karşın, günümüzde hala D vitamini yetersizliğinin önemli bir sağlık sorunu olması bu konuda yeterli toplum bilincinin olmadığını düşündürmektedir. Sağlıklı nesiller yetiştirilmesine katkıda bulunmak için toplumun güneşin fayda ve zararları konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: 25 (OH) vitamin D, güneş, çocuk, D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği.

SERUM 25 (OH) VITAMIN D LEVELS IN PRESCHOOL CHILDREN WHO ADMITTED TO THE DEPARTMENT OF PEDIATRICS, DUZCE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL HOSPITAL.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency and insufficiency, especially affecting infants, children and adolescents, to be a significant public health problem. Vitamin D deficiency affects bone health and in addition many other systems of the human body are affected by vitamin D deficiency and insufficiency. Oral vitamin D supplementation programs are being carried out up to 1 year old babies and pregnant women in our country.

In recent years because of family and children's social activities variation, they spend more time at shopping centers, indoor play grounds and homes. So children do not benefit enough from the consequences of sun rays.

In our study, 100 children who were between 12–83 months old from June to August 2014 serum vitamin D, Ca, P, ALP levels were analyzed. Some features such as sunlight exposure, socio-demographic situations and receiving oral vitamin D supplementation in this age group, were questioned and parameters affecting the serum 25 (OH) vitamin D levels were studied. The study group's vitamin D levels an average of 27 ng/ml. Severe vitamin D deficiency 6%, serum 25 (OH) vitamin D deficiency 17% and vitamin D insufficiency 6% of cases were detected. Exclusive breastfeeding, day care in kindergarten, body mass index below the fifth percentile were found to have a reducing effect on serum 25 (OH) vitamin D levels. Children who were between 12–36 months compared to 37–83 months were found to be less benefit from the sunlight.

Despite Turkey is being a rich country in terms of sunlight 25 (OH) vitamin D deficiency is still a major health problem. This suggests that there is sufficient public awareness on this issue. In order to obtain and contribute the development of healthier generations, parents must be informed about the benefits and harms of the sun.

Key words: 25 (OH) vitamin D, sun, children, Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

ÖNSÖZ ……i

TÜRKÇE ÖZET……...ii

İNGİLİZCE ÖZET…….....iii

SİMGELER VE KISALTMALAR……vii

TABLOLAR DİZİNİ……...ix

ŞEKİLLER DİZİNİ…….xi

1. GİRİŞ ve AMAÇ……..1

2.GENEL BİLGİLER…….....3

2.1. VİTAMİN D……..3

2.1.1. OLUŞUMU…….3

2.1.2. ETKİ MEKANİZMASI……..5

2.1.3. METABOLİZMASININ KONTROLÜ…….7

2.1.4. VİTAMİN D İHTİYACI……...10

2.1.5 VİTAMİN D VE KEMİK METABOLİZMASI……14

2.1.6 VİTAMİN D'NİN KEMİK DOKU DIŞI ETKİLERİ……27

2.2. ÇALIŞMA YAPILAN BÖLGENİN ÖZELLİKLERİ…….32

3. GEREÇ VE YÖNTEM……...35

3.1 OLGU SEÇİMİ…….35

3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI…….35

3.2.1. SERUM Ca DÜZEYİ…..……...36

3.2.2. SERUM P DÜZEYİ…….....36

3.2.3. SERUM ALP DÜZEYİ…… 36

3.2.4. SERUM 25 (OH) D DÜZEYİ……...36

3.3. ELDE EDİLEN VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ…..…..37

4. BULGULAR …….....38

5. TARTIŞMA……....48
6. SONUÇLAR…….....61
7. KAYNAKLAR ……..…….63
8. EKLER……71
8.1. EK 1. ANKET FORMU……...……71

SİMGELER ve KISALTMALAR

25(OH)D:	25 -hidroksi D vitamini
1,25(OH)2D:	1,25 dihidroksi D vitamini
25(OH)D2:	25-hidroksiergokalsiferol
25(OH)D3:	25 hidroksikolekalsiferol
AAP:	Amerikan Pediatri Akademisi
ALP:	Alkalen Fosfataz
Ca:	Kalsiyum
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
FGF–23:	Fibroblast growth faktörü 23
IU:	İnternasyonel ünite
KMD:	Kemik mineral dansitesi
MAP:	Mitojen activate protein
NAS:	Ulusal Bilim Akademisi (National Academy of Science)
NIH:	Ulusal Sağlık Enstitisü (National Instution of Health)
P:	Fosfor
PI-3kinaz:	Fosfatidilinositol 3-kinaz
PLC:	Fosfolipaz C
PKA:	Protein kinaz A
PTH:	Paratiroid Hormon
PTH-rP:	PTH ilişkili protein

RXR:	Retinoik asit X Reseptörü
UVB:	Ultraviyole B
Vitamin D3:	Kolekalsiferol
Vitamin D2:	Ergokalsiferol
VBP:	Vitamin D bağlayıcı protein
VDR:	D vitamini reseptörü
VDRE:	Vitamin D cevap elemanı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre serum vitamin D düzeyleri

Tablo 2: Çocuk ve ergenlerde yaşa göre besinsel kalsiyum gereksinimleri.

Tablo 3: Çocuklarda 25(OH)D düzeylerine göre klinik tanımlamalar.

Tablo 4: Vitamin D eksikliğine bağlı riketste laboratuvar bulguları

Tablo 5: Rikets bulguları

Tablo 6: Riketste biyokimyasal bulgular

Tablo 7: Vitamin D eksikliğine bağlı riketsin tedavisi.

Tablo 8: Rikets ve ilgili durumların klinik varyantları.

Tablo 9: Çalışmaya katılan olguların antropometrik ölçümleri ve persentilleri.

Tablo 10: Çalışmaya katılan olguların sosyal özellikleri.

Tablo 11: Çalışmaya katılan olguların beslenme özellikleri.

Tablo 12: Çalışmaya katılan olguların D vitamini ve güneş ile ilişkileri. Ca, P, ALP ve D vitamini düzeyleri.

Tablo 13: Çalışmaya katılan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

Tablo 14: Çalışmaya katılan olguların cinsiyete göre karşılaştırılması.

Tablo 15: Çalışmaya katılan olguların VKİ persentiline göre karşılaştırılması.

Tablo 16: Çalışmaya katılan olguların ağırlık ve boylarına göre karşılaştırılması.

Tablo 17: Çalışmaya katılan olguların kronik hastalığa göre karşılaştırılması.

Tablo 18: Çalışmaya katılan olguların beslenme şekillerine göre karşılaştırılması (tüm çalışma grubu; 12–83 ay).

Tablo 19: Çalışmaya katılan olguların beslenme şekillerine göre karşılaştırılması (12–36 ay yaş grubu).

Tablo 20: Çalışmaya katılan olguların anne eğitimine göre karşılaştırılması.

Tablo 21: Çalışmaya katılan olguların bakım verene göre karşılaştırılması.

Tablo 22: Çalışmaya katılan olguların yerleşim yerlerine göre karşılaştırılması.

Tablo 23: Çalışmaya katılan olguların kardeş sayılarına göre karşılaştırılması.

Tablo 24: D vitamini eksikliği ve yetersizliği ile yapılmış çeşitli çalışma sonuçları.

Tablo 25: On üç Avrupa ve Kuzey Amerika ülkesinden değişik yaş grupları için önerilen günlük Vitamin D desteği dozları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vitamin D metabolizması.

Şekil 2. D vitamininin etki mekanizması.

Şekil 3: D vitamini sentez ve metabolizmasının şematik gösterimi.

Şekil 4: Vitamin D eksikliğine ait risk faktörleri ve olası ilişkili hastalıklar.

Şekil 5: http://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=DUZCE adresinden 31 Mart 2015 tarihinde alınan Düzce İline ait resmi istatistikler.

Şekil 6: Çalışmaya katılan olguların cinsiyete göre dağılımları.

Şekil 7: Çalışmaya katılan olguların yaşa göre dağılımları.

Şekil 8: Çalışmaya alınan olguların vitamin D düzeylerinin dağılımı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az yiyecek doğal olarak D vitamini içerir, dermal sentez başlıca vitamin D kaynağıdır. Bazı ülkelerde D vitamini takviyesi yapılmış süt, meyve suyu, yoğurt, ekmek ve peynir bulunmaktadır (1). D vitamini, barsaklardan kalsiyum emilimini arttırıp ve kemik mineralizasyonunu sağlayarak çocukların büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynar (2).

Bir ön hormon olan D vitamininin Kolekalsiferol (Vitamin D3) ve ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290–310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterol'den yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonuyla oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir. D vitamini, önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D), daha sonra böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)2D) dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)2D'dir. Aktif D vitamini, vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi ve 'feed-back' kontrolunun olması gibi özellikleri nedeniyle bir vitamin olmaktan çok bir steroid hormon gibi davranmaktadır (3).

1,25(OH)2D'nin genel fonksiyonu plazma kalsiyum düzeyini sürdürmektir. 1,25(OH)2D duodenumdan kalsiyum (Ca) absorbsiyonunu, ileumdan fosfor (P) absorbsiyonunu arttırmaktadır. D vitamini olmadığında diyetten kalsiyumun %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir. Vitamin D reseptor aktivasyonu olduğunda ise kalsiyum emilimi %30–40, fosfor emilimi ise %80 oranına çıkmaktadır (4). 1,25(OH)2D, böbrekten kalsiyum kaybını azaltmakta, kemik rezorbsiyonunu arttırmaktadır, paratiroid bezlerinden paratiroid hormon (PTH) sentezini ve salınımını azaltmaktadır. 1,25(OH)2D, 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Bu genler hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezisi üzerine odaklanmaktadır ve 1,25(OH)2D, iyi bir immunomodülatördür (5, 6). Son yıllarda

yapılan çalışmalar vitamin D'nin kemik dışı birçok dokuda etkili olduğunu ve pek çok hastalığın önlenmesinde rolü olabileceğini desteklemektedir (7).

D vitamini eksikliği çocuklarda klasik olarak rikets ile birlikte anılır. Bu ilişki 1900'lü yılların başında rikets tedavisinde D vitamininin faydalı olduğunun gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan bu durumun engellenmesi için suplementasyon programları başlatılmıştır (6).

Vitamin D düzeyini yeterli sınırlar içerisinde tutabilmek için Amerikan Pediatri Akademisi tüm bebek, çocuk ve adölesanların hayatın ilk birkaç gününde başlamak üzere 400IU /gün vitamin D almasını tavsiye etmektedir. (8) Kanada Pediatri Akademisi, on yıldır, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir. Birleşik Krallık'ta tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar için beş yıl D vitamini desteği verilmesi önerilmektedir. Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir (3).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 2005 yılının Mayıs ayından itibaren ülke genelinde bir yaş altı çocuklara 400IU/gün olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteğine başlamıştır. Her yıl en az 1 milyon çocuğa ücretsiz D vitamini desteği sağlanmıştır. Destek 1. Basamak Sağlık Kuruluşları tarafından hayatın ilk günleri içinde başlatılmaktadır. Bir yaşına kadar süren bu destek sonrası güneş ışınları ile yeterli temas serum vitamin D düzeyleri için belirleyici rol oynamaktadır. Ülkemiz D vitamini destek programı bakımından önemli mesafeler almış olmasına rağmen, kronik hastalıklar, bakım veren kişi, sürekli kullanılan bazı ilaçlar, sık hasta olma gibi nedenlerle çocuklar zaman zaman güneş ışığından korunmaktadırlar.

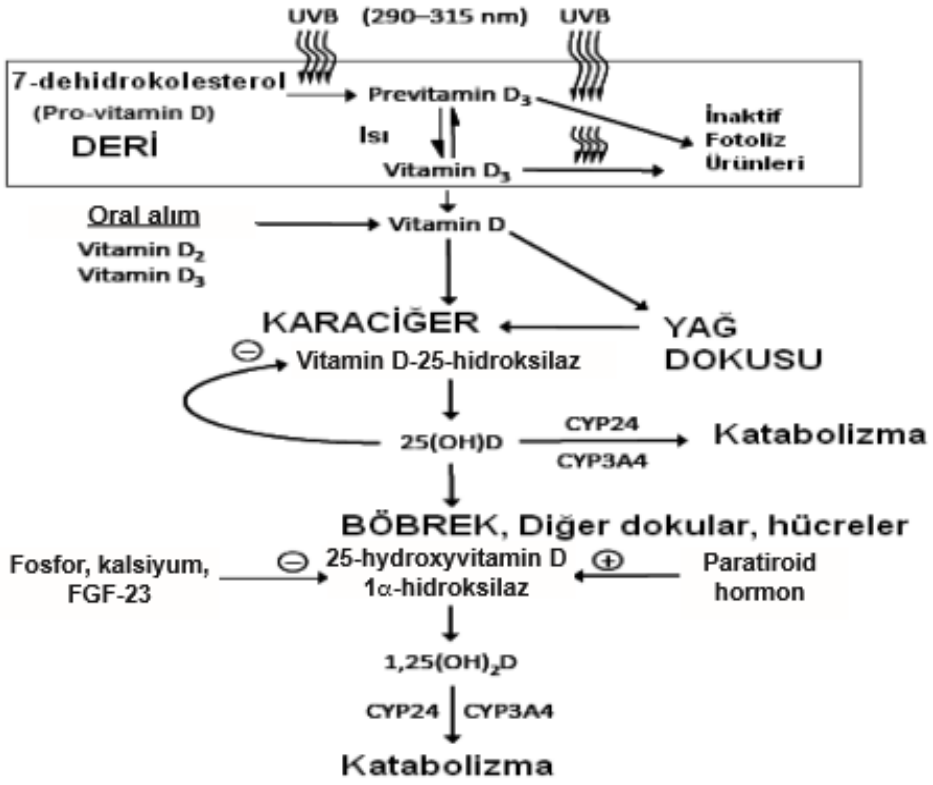
Çalışmamızda D vitamini desteğinin süresine ve miktarına ailelerin uyumlu olup olmadığı belirlenmek istenmiş, Vitamin D düzeylerinin başka ne gibi faktörlerden etkilenebileceği sorgulanmış, düşük D vitamini riski olan çocukların belirlenebilmesi amaç edinilmiştir. 12 aya kadar çocukların D vitamini proflaksisi aldığı kabul edilmiş ve bu yaşlar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Okul öncesi yaş grubundaki çocuklar vitamin D eksikliği açısından riskli grup kabul edilerek çalışmaya bu yaş grupları dâhil edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

2.1.1. Oluşumu

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 ve D3'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılır (9, 10). Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. 290–315 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterolün (pro-vitamin D3) non-enzimatik fotolizi sonucu önce pre-vitamin D3 ve sonra vitamin D3 sentezlenir (10, 11).



Şekil 1: Vitamin D metabolizması (12).

Ultraviyole B (UVB) ışınlarının yer yüzeyine ulaşmasını engelleyen herhangi bir neden veya insan derisine geçişini engelleyen herhangi bir durum D vitamini eksikliği ile sonuçlanır. Yine derideki melanin pigment yoğunluğu UVB ışınlarını aşırı derecede absorbe ederek D vitamini sentezini azaltır. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Diğer yandan UVB ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (zenith açısı) da D vitamini sentezinde etkilidir (12).

Derideki pro-vitamin D3'ten vitamin D3'ün sentezi organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. 15 dakika gibi kısa bir sürede pro-vitamin D3'ten pre-vitamin D3 sentezi gerçekleşir ve en yüksek düzeye ulaşır. Pre-vitamin D3'ten vitamin D3'e dönüşüm ise oldukça yavaş, ısıya duyarlı olarak izomerizasyon ile gerçekleşir ve bu durum organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır. UV ışığa veya solar radyasyona uzun bir süre maruz kalınması durumunda pre-vitamin D3 biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi birtakım inaktif yan ürünlerine dönüşür. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (13).

Diyetle alınan D vitamini miçeller ile birleşir ve enterositlerden emilir ardından şilomikronlar ile paketlenir. Yağ malabsorbsiyonu ile ilgili bozukluklar; çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu, kolestatik karaciğer hastalığı düşük 25 (OH) D düzeyleri ile ilişkilidir (10).

Oral olarak veya dermal sentez ile alınan vitamin D (vitamin D3, kolekalsiferol) inaktif haldedir. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein (VBP) ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile hepatosit mikrozomlarında hidroksilasyon ile 25 hidroksivitamin D'ye dönüştürülmektedir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönüşmesi için böbrek proksimal tübülilerindeki mitokondrilerde 1 alfa hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştürülmesi gerekmektedir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir ve hız kısıtlayıcı basamaktır (4, 9). PTH düzeyleri, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve organizmanın D vitamini durumu tarafından sıkı kontrol edilir.

25(OH)D'den 1-alfa hidroksilaz enzimi vasıtası ile 1,25(OH)2D'ye dönüşümünün sadece böbreklere ait bir özellik olmadığı birçok çalışmada bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve vitamin D reseptör geni renal hücreler dışında, deri, prostat, paratiroid, kemik doku, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. Belirtilen dokularda sentez edilen aktif vitamin D'nin, bulundukları dokularda daha çok intrakrin veya parakrin faktör olarak işlev gördüğü, dolaşımdaki aktif vitamin D düzeylerine gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz, tüberküloz, granülomatöz hastalıklar ve romatoid hastalıklar gibi özel durumlarda katkı sağladığı bildirilmektedir (1, 3, 6, 8, 9, 11, 12).

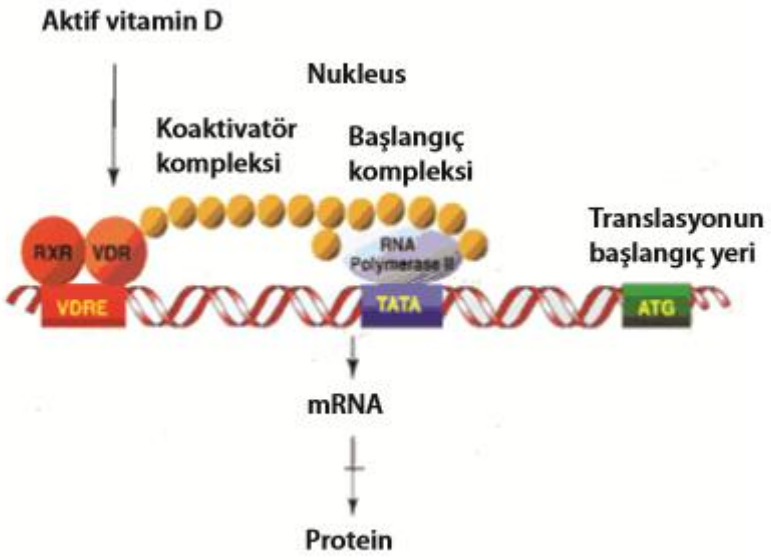
25(OH)D yarı ömrü 2–3 hafta olan major sirkulatuar formdur. Hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı göstermektedir. Kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir (11). Biyolojik aktif form 1,25(OH)2 D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4–6 saat kadar kısa ve sirkulatuar düzeyleri 25(OH)D den 1000 kat düşüktür (10).

2.1.2 Etki mekanizması

Vitamin D'nin reseptör düzeyindeki etkisi aktif vitamin D sayesinde gerçekleşir ve bu etki diğer steroid hormonlarda olduğu gibi ya direkt olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) ya da daha kısa sürede (dakikalar) gerçekleşen genellikle geçici olan iyonların (Ca, Cl) trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI–3 kinaz ve MAP kinaz), aktive ederek gerçekleştirmektedir (non-genomik etki). Vitamin D'ye ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif vitamin D'nin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0,8–5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu durum aktif vitamin D'nin hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, farklılaşma, apopitoz, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır (14).

Vitamin D reseptörü (VDR) steroid, tiroid hormon ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Aktif

vitamin D hedef hücre membranını kat ettikten sonra her reseptörde aktif vitamin D'nin bağlandığı bir ligand bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Vitamin D reseptör geninin hedef gende eksprese olabilmesi için Retinoik asit X Reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, aktif vitamin D'nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (vitamin D responsive element, VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1–25(OH)2D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon gerçekleşmiş olur (Şekil 2). Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir. Böylece, vitamin D reseptör-gen ekspresyonu marifeti ile kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri down veya up-regüle edilerek aktif vitamin D'nin genomik etkisi gerçekleşir (11).



Şekil 2. D vitamininin etki mekanizması (12).

VDR genindeki olası genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olur ve böylece, Ca metabolizması yanında hücre proliferasyonu, immün fonksiyonların etkilendiği önemli defektler ortaya çıkabilir. Diğer yandan, aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanmak süreti ile MAP veya cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek Ca kanalları, pankreasın beta hücreleri, vasküler düz

kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir. Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligandına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin biribirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilen yayınlar vardır (12).

2.1.3 Metabolizmasının kontrolü

Derideki pro-vitamin-D3, pre-vitamin D3 ve vitamin D3 dönüşümü güneş ışınlarının denetimi altındadır (1).

2.1.3.1. *25-Hidroksilasyon kontrolü*

D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dozda D vitamini alındığında 25(OH)D sentezindeki bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir (12).

2.1.3.2. *Renal 1-alfa hidroksilasyon kontrolü*

Böbrekte 1-alfa hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfordur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif D vitamini yapımını artırırken, hiperkalsemi, osteoblastlardan salgılanan FGF-23 ve aktif D vitamininin kendisi ise 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. Şekil 3'te aktif D vitamininin osteoblastlardan FGF 23 sentezini arttırmasına rağmen, 1alfa hidroksilaz enzimini süprese ederken 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Yine kalsitonin, prolaktin ve seks hormonlarının aktif D vitamini sentezini stimüle ettiği bildirilmiştir (12).

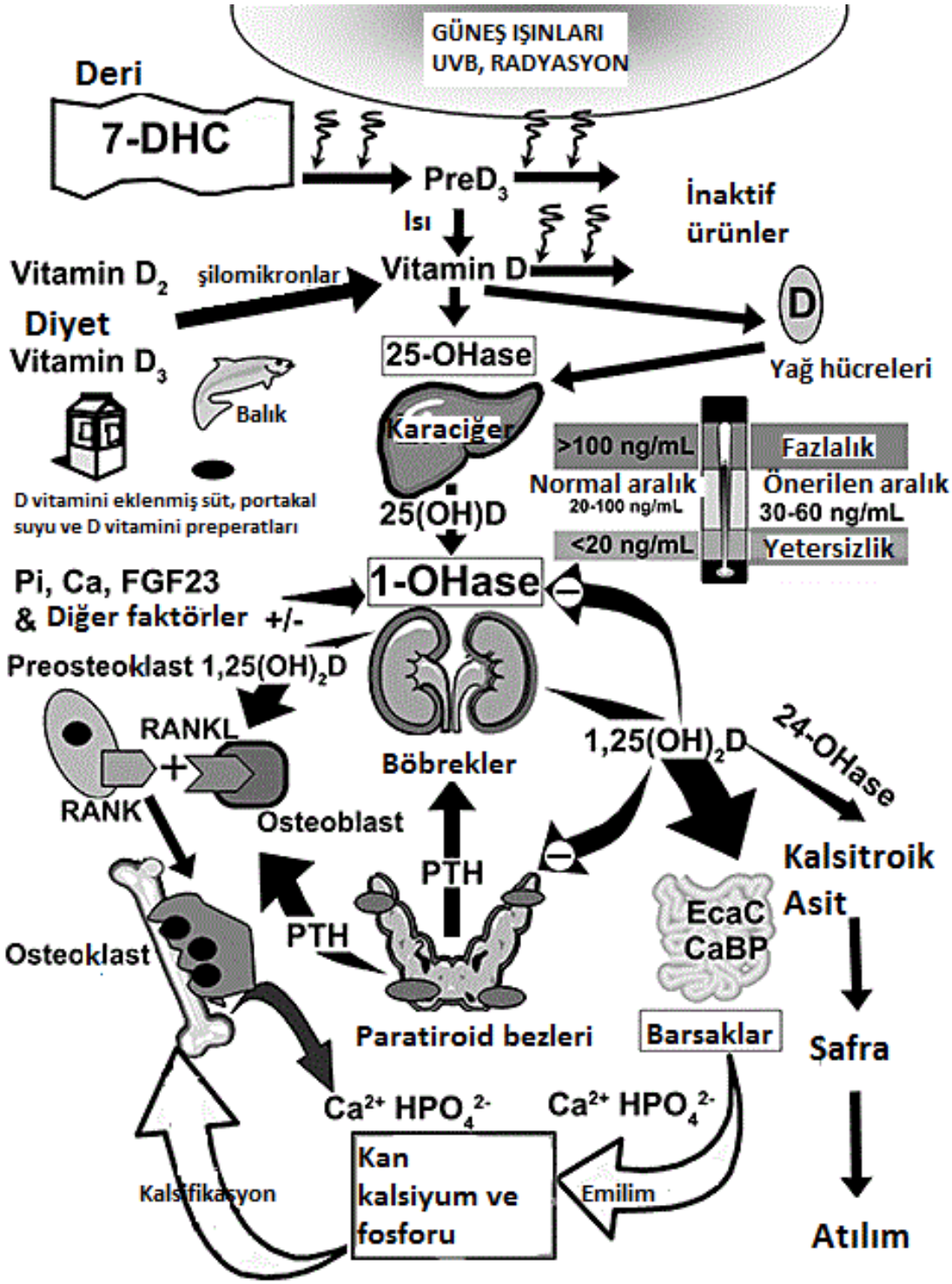
2.1.3.3. *24-hidroksilasyon kontrolü*

Serum Ca, P, PTH düzeylerinin normal sınırlarda olduğu durumlarda 25(OH)D ve 1–25(OH)2D, böbreklerden 24-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif formlara metabolize olmaktadır (24–25 dihidroksi vitamin D ve 1, 24, 25–trihidroksi vitamin D). Bu enzim tercihen 1–25(OH)2D'ye bağlanır ve böylece inaktivasyon yolu ile dokulardaki aktif vitamin D etkisi sınırlanır. 24–hidroksilaz enzim aktivitesinin düşük olması, 1–25(OH)2D düzeyinin gereksiz yüksek olmasına ve bu durumunda hiperkalsemi yanında intra-membranöz

kemik mineralizasyonunun da bozulmasına neden olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer yandan, 1–25(OH)2D sentezi azaldığında 1-hidroksilaz enzim aktivitesi artarken, 24–hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır. Yine, FGF-23'ün, 24–hidroksilaz enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (3,15,16).

2.1.3.4. *Diğer dokulardaki kontrolü*

1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve vitamin D reseptör geni renal hücreler dışında deri, plasenta, prostat, paratiroid, kemik dokusu, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir. PTH ve FGF-23'e ait reseptörler bu dokularda bulunmadığından aktif vitamin D sentezinin denetlenmesinde görev almazlar. Aktive makrofajlarda aktif vitamin D'nin 1-alfa hidroksilaz enzimi üzerinden negatif geri bildirimi de yoktur. Yine, bu hücrelerde 24–hidroksilaz enzimi eksprese olmakla birlikte fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Keratinositler; ilgili reseptörler vasıtası ile uyarılır ve TNF-alfa ve interferon-gamma keratinositlerde aktif vitamin D üretimini arttırır. Makrofajların aksine keratinositlerde tam fonksiyon gören 24–hidroksilaz enzim aktivitesi vardır ve aktif vitamin D tarafından indüklenir ve böylece aktif vitamin D epidermiste kendi sentezini alternatif katabolizma yoluyla sınırlamış olur (3, 15-17).



Şekil 3: D vitamini sentez ve metabolizmasının şematik gösterimi (1). (Bir numaralı kaynaktan Türkçeleştirilmiştir.) *CaBP*; Kalsiyum bağlayıcı protein, *ECaC*; Epitelyal kalsiyum kanalı, *FGF23*; fibroblast growth faktör-23, *Pi*; inorganik fosfat, *7-DHC*; 7 dihidroksikolesterol, *RANKL*; reseptör aktivatör nükleer kappa-B ligand, *RANK*; reseptör aktivatör nükleer kapa-B

2.1.4. Vitamin D ihtiyacı

Yaz aylarında açık tenli bir yetişkinin 10–15 dakika boyunca güneşe maruz kalması 24 saat içinde 10000–20000 IU vitamin D oluşumunu sağlar. Cilt rengi, yüksek yerlerde yaşamak, hava kirliliği, sis, vücut kitle indeksi, giyim tarzı, koruyucu kremler gibi faktörler ciltteki vitamin D sentezini etkiler (13, 15).

Suplementasyon olarak 2000 IU/gün dozuna kadar alınan vitamin D'nin tüm yaş grupları için intoksikasyona yol açmayacağı bildirilmiştir. Diğer yandan, çocuklarda serum 25(OH)D düzeyini >20 ng/mL tutabilmek için alınması gereken minimum proflaktik vitamin D dozunun en az 400 IU/gün olması gerektiği vurgulanmaktadır. Erişkinlerde ise serum 25 OH vitamin D düzeyinin 20–32 ng/mL aralığında tutulabilmesi için 800–1000 IU/gün dozunda destekleyici vitamin D alınması gerektiği rapor edilmektedir (11).

Günümüzde normal serum vitamin D düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetteki kalsiyumun barsaklardan optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum vitamin D düzeyi anlaşılmaktadır (11). Serum 25 OH D düzeyi güneş ışığına maruziyet, deniz seviyesinden yükseklik, deri pigmentasyon yoğunluğu, yaş ve beslenme ile alınan D vitamini miktarına göre değişmekte ve D vitamini eksikliği için bir eşik değer belirlenmesi konusunda tartışmalar sürmektedir (18).

Tablo 1: Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre serum vitamin D düzeyleri (8).

25 (OH) Vitamin D düzeyleri	ng/ml
Şiddetli eksiklik	<5 ng/ml
Eksiklik	<15 ng/ml
Yetersizlik	15-20 ng/ml
Yeterli	20-100 ng/ml
Fazlalık	>100 ng/ml
İntoksikasyon	>150 ng/ml

2.1.4.1. *Gebelik*

Maternal vitamin D eksikliği bebeklerin yetersiz D vitamini deposuyla doğmasına neden olmakta ayrıca bu annelerin sütlerinde de D vitamini düzeyi düşük saptanmaktadır (19). Böylece D vitamini düşük olan bebekler erken dönemde klinik belirtiler ortaya çıkartmaktadır.

Maternal vitamin D plasentayı geçerek özelliklede 3. Trimester boyunca, fetal vitamin D depolarını oluşturur. Annede bulunan 25(OH)D bebeğe geçebilmektedir. Kord kanı 25(OH)D düzeyleri genellikle annedeki düzeylerinden %20 daha düşüktür (20, 21). Annedeki Ca emilimi gebelik döneminde öncesine göre %50–60 artar. Bu artıştan kısmen gebelikte artan östrojenlerin barsaktaki Ca transport genlerini up regüle etmesi sorumludur (20). Paratiroid hormon düzeyinin son trimestre doğru azalmaya başladığı veya değişmediği bildirilmektedir. Gebelikte ayrıca Ca metabolizmasına etkili olabilen prolaktin, plasental laktojen, PTH-related protein (PTH-rP) artış gösterir (20).

Annedeki D vitamini eksikliğinin en önemli ve erken bulgusu yenidoğan döneminde görülen hipokalsemidir. Prenatal dönemde D vitamini düzeyi eksik olsa da bebeğe Ca geçişi devam eder. Ancak D vitamini eksikliği annede, ikincil hiperparatiroidi ve osteomalazi geliştirmişse, yenidoğan hipokalsemi riskine sahiptir (22). Annedeki ikincil hiperparatiroidizm bebekte geçici hipoparatiroidiye ve hipokalsemiye neden olabilir (20). Maternal D vitamini eksikliğinin sık olduğu ülkelerde yenidoğan dönemindeki hipokalsemi araştırmasında serum 25 (OH) D düzeyi incelenmesi akılda tutulmalıdır, çünkü bazı infantil rikets vakalarında radyolojik ve/veya klinik bulgular oluşmadan serum P düzeyleri belirgin etkilenmeden hipokalsemik nöbet ile başvurulabilir (18). Gebelerde D vitamini desteği verilmesi ile yenidoğan hipokalsemi sıklığının azaldığı bilinmektedir.

Gebelikteki D vitamini eksikliğinin anne üzerine olan olumsuz bir etkisi de, preeklampsi sıklığını arttırmasıdır. Erken gebelik döneminde her 20 ng/ml'lik 25(OH)D düzeyinde düşüklük olması preeklampsi görülme sıklığını 2, 4 kat arttırmaktadır (23).

Özellikle koyu tenli, yüksek yerlerde yaşayan, kültürel ve dini nedenler ile tüm vücut yüzeyi kapalı ve günün büyük kısmını evde geçiren kadınlarda D vitamini desteği daha büyük önem arz etmektedir (7).

Gebelerdeki günlük D vitamini destek dozu ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Sağlık Bakanlığımız 9 Mayıs 2011 tarihinden itibaren gebelere D vitamini destek programı başlatmıştır. Bu çerçevede 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D vitamini desteği günlük tek doz olarak alınmak üzere 1200IU (9 damla) olarak uygulanacaktır (24).

2.1.4.2. *Emzirme dönemi*

Emzirme, D vitamini ve Ca metabolizması açısından hem anne hem de bebeği etkileyebilen bir dönemdir. Laktasyon döneminde anneden günde yaklaşık 150–300 mg/kg Ca anne sütüne geçer. Düşük Ca ve vitamin D düzeyi olmadıkça, PTH düzeyinin emzirme döneminde değişmediği, Ca düzeylerinin düşmediği belirtilmiştir. Emzirme ile birlikte, yüksek prolaktinin de katkısıyla, PTH-rP artar. Bu dönemdeki yüksek PTH-rP ve düşük östradiol, Ca ihtiyacını düzenleyen başlıca hormonlardır. PTH-rP aracılığı ile annenin kemik rezorpsiyonunda artış olur ve bu da kemik mineral yoğunluğunda 2–6 aylık süreç içinde %5–10 azalmaya yol açabilir (21).

Anne sütüne 25(OH)D geçer ancak 1–25(OH)2D geçmez. Anne sütündeki D vitamini düzeyi, mevsimsel değişkenlik göstermek ile birlikte annenin 25(OH)D kaybının sadece küçük bir kısmını oluşturur (21). Özellikle riskli kadınların emzirme döneminde Ca ve D vitamini alımı desteklenmelidir.

2.1.4.3. *Süt çocukluğu*

Anne sütündeki vitamin D içeriği, vitamin D depoları normal olan annelerin sütünde bile düşüktür. Bu nedenle sadece anne sütü ile beslenen bir bebeğin günde ortalamam 750 ml süt tükettiğini düşünürsek yeterli güneş ışığı maruziyeti olmayan ve destek verilmeyen bebeklerde günlük alınan D vitamini miktarı 10–40 IU düzeyindedir (7).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada 400IU/gün vitamin D dozuyla bebeklerdeki ortalama serum 25 (OH) vitamin D düzeyi 42,5 ng/mL olarak bulunmuş ve 400 IU/gün vitamin D alan bebeklerin %88 inde 25(OH)D düzeyinin >20 ng/mL üzerinde olduğunu saptanmıştır (25).

Formül mamaların içeriğinde litrede 400IU vitamin D olacak şekilde D vitamini bulunur. D vitamini eksikliği, Vitamin D depoları yeterli olmayan anne bebekleri ile formül mamayı yeterince tüketmeyen bebeklerde görülebilir (7).

Ülkemizde yenidoğan döneminden başlanarak bir yaşına kadar günlük 400IU D vitamini verilmesi uygulaması Sağlık Bakanlığınca önerilmekte ve desteklenmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) de 2008 yılında yenilenen kılavuzunda anne sütü ile beslenen yenidoğanlara ve günde 1 litre vitamin D takviyeli süt veya mama almayan bebek ve çocuklara 400IU/gün D vitamini takviyesi yapılması gerektiğini belirtmiştir (8).

6 ayın altındaki bebeklerin direk güneş ışığına maruziyeti önerilmezken; daha büyük çocukların ise güneş koruyucu kremler ve kıyafetler ile direkt güneş ışığı maruziyetinden korunmaları önerilmektedir (8).

Prematüre doğan bebekler annelerinden plasental D vitamini geçişi açısından daha az faydalanmışlardır. Bu nedenle D vitamini desteğine term bebeklerden daha fazla ihtiyaçları vardır ve vitamin D eksikliğine daha meyillidirler. AAP prematüre infantlara 800IU/gün vitamin D takviyesi yapılmasını önermiştir (8).

2.1.4.4. *Çocuk ve adölesan*

D vitamini eksikliği hızlı büyüme ve fizyolojik değişikliklerin olduğu dönemlerde de rastlanır. Yapılan bir çalışmada sağlıklı adölesanların %24,1'inde vitamin D eksikliği ve %4,6 sında ise ağır eksiklik bildirilmiştir. 25(OH)D düzeyi ile etnik köken, mevsim, meyve suyu ve süt tüketimi vücut kitle indeksi ve fiziksel aktivite arasında ilişki tespit edilmiştir (26). Çocuk ve adölesanların günlük 400IU/gün vitamin D alması AAP tarafından önerilmektedir (8).

Obez, antikonvülzan tedavi alan, glukokortikoid kullanan, antiHIV ilaç kullanan ve kronik malabsorbsiyonu olan çocuklarda vitamin D düzeyini normal

aralıklarda tutmak için daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu çocuklarda vitamin D durumunun 25(OH)D, PTH düzeyi, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile değerlendirilmesi ve destek tedavi verilenlerde vitamin D düzeyinin 3 ay ara ile değerlendirilmesi uygun olur (7). Vejetaryan beslenme tarzının da adolesan döneminde rikets için risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır (3).

2.1.5 Vitamin D ve kemik metabolizması

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10–15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (27, 28). D vitamini böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırmakla birlikte, böbrekler asıl olarak PTH'in hedef dokusudur. Vitamin D'nin hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki 25(OH)D düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bir başka deyişle, bağırsaklardan Ca emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25(OH)2D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken, öte yandan kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizmada 25(OH)D düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25 (OH)2 D düzeyi yükselmektedir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca mobilize edici etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25(OH)2D ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. Nütrisyonel rikets, D vitamini veya Ca yetersizliği sonucu organizmanın Ca dengesinin intestinal emilim yerine, kemiklerden Ca mobilizasyonu ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir. Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem Ca hem de P bulunduğundan P yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden Ca

mobilizasyonu olmamaktadır. Hidroksiapatit, kemiğin mekanik ve ağırlık taşıma gücünü sağlar, iç-denge ve işlevsel amaçlar için acil ihtiyaç duyulan kalsiyum deposu olarak da hizmet eder. Kemik dışı kalsiyum, vücut kalsiyumunun %1'inden azını (erişkinlerde ~10 g) oluşturur. Kalsiyum havuzları arasında devamlı ve hızlı alış-veriş vardır; kalsiyum, hücre dışı ve hücre içi sinyalizasyon, sinir uyarı iletimi ve kas kasılması gibi birçok işlevler için gereklidir. Yetersiz Ca alımı ve/veya Ca emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif Ca bilançosunun serum 25 (OH)D düzeyi normal olan çocuklarda riketse neden olması ve rikets bulgularının yalnızca yeterli Ca verilmesi ile düzelmesi rikets gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir (3, 11, 29).

Gelişen iskeletin uygun mineralizasyonunu için bebekler, çocuklar ve ergenler yaşlara göre belirli miktarlarda elementer kalsiyum almaları önerilmektedir. Düşük kalsiyum alımının çocuk ve ergenlerde kemik kırığı ihtimalinde artma ile ilişkili olduğu görüldüğünden; süt çocukluğu, çocukluk çağı ve özellikle ergenlik esnasında kırık riski ile daha sonraki yaşamda osteopeni gelişiminin azaltılması ile doruk kemik kitlesinin kazanılması için yeterli kalsiyum alımı gereklidir (Tablo 2) (11).

Tablo 2: Çocuk ve ergenlerde yaşa göre besinsel kalsiyum gereksinimleri (29).

Yaş (yıl)	Diyetle alım (mg/gün)	
	NAS	NIH
0-0,5	210	400
0,5-1	270	600
1-3	500	800
4-8	800	
4-5		800
6-10		1000
9-18	1300	
11-18		1350

NAS = National Academy of Science (1997 verisi), NIH = National Institutes of Health (1994 verisi)

Organizma, 25(OH)D düzeyi 11 ng/ml'nin altına indiğinde 1,25(OH)2D düzeyini yükseltmekte; artan aktif D vitamini etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek bir 'kompanzasyon' sağlanmakta, ancak serum Ca düzeyini normal değerlere yaklaştıran bu süreç kemik mineralizasyonunu bozmaktadır. Bu nedenle, yeni tanı konulmuş rikets olgularında veya kışın, 25(OH)D düzeyi düşük olan ama henüz rikets bulguları olmayan çocuklarda PTH ve 1,25(OH)2D düzeyi yüksek ölçülmektedir. Bu durum, yani serum 1,25(OH)2D düzeyi yüksekken rikets bulgularının varlığı ilk bakışta bir paradoks olarak görünse de, aslında, artmış 1,25(OH)2D kemiklerden Ca mobilize ederek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bu durum, yani 25(OH)D düzeylerinin rikets bulguları ile daha yakın ilişki göstermesi, 25(OH)D' nin sadece bir prekürsor veya depo şekli olmaktan öte aktif hormon görevi yaptığına da işaret etmektedir (3, 27).

Subklinik D vitamini yetersizliği, bir başka deyişle henüz riketse ait bulguların olmadığı, ama PTH yükselmesine neden olan 25(OH)D düşüklüğü önem kazanmaktadır. Nasıl demir eksikliğinde, anemi olmasa da demir eksikliğinin organizma için zararları söz konusu ise D vitamini yetersizliğinde de aktif rikets bulguları olmasa bile bu yetersizliğin olumsuz sonuçları oluşmaktadır. Örneğin, kışın örtünme nedeniyle 25(OH)D düzeyleri çok düşen ve D vitamini almayan kişilerin kemikleri PTH ve 1,25(OH)2D gibi 'osteotropik' hormonların etkileriyle karşılaşmakta, yazın D vitamini düzeyleri normale dönse de, bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (3).

Tablo 3. Çocuklarda 25(OH)D düzeylerine göre klinik tanımlamalar (11).

	25(OH)D (ng/ml)	Ca	HPO4	ALP	PTH	KLİNİK
Vitamin D Eksikliği	<15	↓, →	↓	↑	↑	Rikets,Osteomalazi
Vitamin D yetersizliği	15-20	Normal	Normal	Normal, ↑	Normal, ↑	Düşük KMD*
Normal vitamin D	20-100	Normal	Normal	Normal	Normal	Yok
Vitamin D fazlalığı	>100	↑	↑	↓	↓	Yok
Vitamin D intoksikasyonu	>150	↑	↑	↓	↓	Hiperosteozis

*KMD: Kemik Mineral Dansitesi

2.1.5.1. *Rikets*

Rikets, büyüme çağında epifizyal füzyon gerçekleşmeden önce vitamin ve mineral (kalsiyum, fosfor) eksikliği sonucu oluşan anormal osteoid doku artışı, epifizyel plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren generalize metabolik kemik hastalığıdır. Osteomalazi ise kemik korteks ve trabekülanın mineralizasyon bozukluğudur, hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülür. Osteomalazide klinik bulgular riketse göre daha siliktir, kemik ağrıları ve kas güçsüzlüğü öncelikli şikâyetlerdir. Raşitizm ise büyüyen kemiklerde görüldüğü için iskelet deformiteleri dikkat çekicidir (11, 30). Riketsin ilk değişiklikleri uzun kemiklerin uçlarında radyografik olarak görünmektedir. Ancak diyafizlerde demineralizasyon bulgusu da mevcuttur (31, 32).

Normal kemik büyümesi ve mineralizasyonu yeterli kalsiyum ve fosfatı gerektirir. Mineralizasyon kusurları mineral eksikliğine göre sınıflandırılır. Kalsiopenik (hipokalsemik) riketse özellikle kalsiyum eksikliği neden olurken, fosfopenik (hipofosfatemik) riketse öncelikle fosfat eksikliği neden olmaktadır (33). Dünya çapında riketsin en yaygın nedeni D vitamini eksikliğidir. Önlenmesi ve

tedavisi için kullanılan kalsiferollerin keşfine kadar rikets ve osteomalazi yaygın sorunlardı. Daha sonra kalsiferollerin olağan dozlarına yanıt vermeyen rikets durumları, genetik ve diğer nedenler ön plana çıkmaya başlamıştır (34).

Epidemiyoloji: Günümüzde nutrisyonel rikets, sadece yeterli güneş görmeyen ülkelerde görülmekle kalmayıp bol güneşli ülkelerden de rapor edilmektedir. Nutrisyonel rikets sıklıkla 4 ay–3 yaş dönemi çocukları etkilemektedir. Ancak maternal D vitamini eksikliği olanlarda erken bebeklik döneminde görülebilmekte olup adolesanlarda da rikets sıklığının arttığı gözlenmektedir (11).

Fizyopatoloji: Yeni kemik oluşumu matriks birikimi ve daha sonra mineralizasyonundan sorumlu osteoblastlar ile başlamaktadır. Osteoblastlar kollajen salgılarlar ve mineralizasyon ortaya çıkana kadar bunu polisakkaritler, fosfolipitler, alkalin fosfataz ve pirofosfatazdaki değişiklikler takip eder. Ancak yeterli kalsiyum ve fosfor mevcut olmadığı takdirde minerelizasyon ortaya çıkamaz. Kemik rezorbsiyonu ise osteoklastlar kemik yüzeyinde enzim salgıladığında ortaya çıkar. Böylece kemik yüzeyi erir ve matriks ile mineral silinir. Kemik ile kaplanan osteositler kemiği hem rezorbe eder hem de kemik dokusunun yeniden birikimine yol açar. Kemik gelişimini etkileyen pek çok faktör çok az anlaşılmakla birlikte fosfor, kalsiyum, florür ve büyüme hormonunun da katkıda bulunduğu bilinmektedir (32).

Riketste kıkırdak hücreleri normal çoğalma ve dejenerasyon döngülerini tamamlayamazlar. Daha sonra kapiller penetrasyon da başarısız olur ve yamalı tarzda kemik oluşumu ortaya çıkar. Diyafizin sonunda aşınmış, düzensiz epifizyal hatlar oluşur. Osseoz ve kıkırdaklı matriksin hazırlayıcı kalsifikasyon bölgesini mineralize etme başarısızlığını yeni oluşan kalsifiye olmamış osteoidin depozisyonu takip eder. Sonuçta geniş, düzensiz, aşınmış, gevşek bir doku bölgesi açığa çıkar (raşitik metafiz). Bu bölge raşitizmdeki pek çok iskelet deformitesinden sorumludur. Bu bölge baskılanır ve lateral kemik çıkıntılarının oluşumu, kemik uçlarının genişlemesine ve raşitik tesbih taneleri görünümüne yol açar. Mineralizasyon ayrıca subperiostal kemik oluşumlarında da görülmemektedir. Daha önceden var olan kortikal kemik normal şekilde rezorbe olmasına karşın mineralize olamayan osteoid doku tüm diyafizin yerine geçer. Süreç devam ederse diyafiz sertliğini kaybeder ve

yumuşamış ve incelmiş kortikal kemik stres ile kolayca bükülerek kırıklar gibi deformiteler ortaya çıkabilir (32).

Kalsipenik ve fosfopenik rikets ilk olarak distal önkol (el bileği), diz ve kostokandral birleşkede belirti verir. Bu bölgeler hızlı kemik büyümesinin olduğu yerlerdir ve mineralizasyonu için kalsiyum ve fosfor gereklidir. İskelet bulguları kalsipenik ve fosfopenik riketste benzerdir. Alt ekstremiteler herediter fosfopenik rikets de daha çok etkilenme eğilimindedir (8).

İyileşme ile metafiz-diyafiz sınırındaki kıkırdak hücrelerinin dejenerasyonu geri kalan kavitelere kapiller penetrasyonu ve kalsifikasyona hazır bölgede kalsifikasyon yeniden başlar. Raşitik süreç bu kalsifikasyona müdahale edilmediği takdirde bu kalsifikasyon süreci aşağı yukarı normal kalsifikasyonun ileride olacağı yerde gerçekleşir. Röntgende belirgin olarak ortaya çıkan bir hat ortaya çıkar. İyileşme ilerledikçe, hazırlayıcı kalsifikasyon hattı ve diyafiz arasındaki osteoid doku mineralize olur. Benzer şekilde korteksteki osteoid doku ve diyafizdeki trabekula da mineralize olur (32) .

Plazma 25(OH) vitamin D düzeyi normalin altına inince yeterli Ca emilimini sağlamak için PTH progresif olarak yükselir. Vitamin D eksikliği gelişimini 3 dönemde tanımlayan yayınlar vardır. Önce 25(OH) vitamin D düzeyi ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. İlk dönemde PTH artarak serum Ca'unun düzeyi korunur. Ancak PTH'un kendi cevabını modifiye etme özelliği olduğu için kısmen PTH direnci gelişebilir ve hipokalsemi ve hiperfosfatemi oluşabilir. Bu tablo klinik olarak psödohipoparatiroidizm ile karışabilir. Birinci dönemde hastalarda hipokalsemik nöbetler görülebilir. İkinci dönemde vitamin D düşmeye PTH artmaya devam eder. PTH direnci kaybolur ve plazma kalsiyumu yükselirken hipofosfatemi görülür. ALP yükselir. Bu dönemde 1,25(OH)2 vitamin D düzeyleri korunmuştur hatta yüksek bile olabilir. Vitamin D düzeyi daha da azalırsa üçüncü döneme geçilir ve 1,25(OH)2 vitamin D düzeyleri azalır. PTH ve ALP daha da yükselirken hipokalsemi ve hipofosfatemi gelişir. Bu dönemde rikets genellikle ağırdır (Tablo 6). Vitamin D eksikliğine bağlı rikets hangi evrede olursa olsun vitamin D tedavisi ile tüm klinik ve biyokimyasal bulgular geri dönüşlüdür (11, 34).

Tablo 4: Vitamin D eksikliğine bağlı riketste laboratuvar bulguları (8, 11)

Evre	Ca	P	ALP	Mg	PTH	Kalsidiol	Kalsitriol
1	↓	N, ↑	N, ↑	N	N	↓	N
2	N, ↓	↓	↑	N	↑	↓	↓, N, ↑
3	↓↓	↓↓	↑↑	↓	↑↑	↓↓	↓

N: normal

Klinik belirtiler: Kraniyotabes, riketsin ilk bulgularındandır. Kafatasının dış katmanının incelmesi ile ortaya çıkar. Riketse bağlı olmayan kraniyotabes bazen normal bebeklerde postnatal dönemde var olabilir, 2 ila 4. aylarda yok olmaya meyillidir. Kraniyotabes osteogenezis imperfekta ve hidrosefalide de ortaya çıkabilir ancak bu hastalıklar riketsten kolayca ayrılırlar. Kostokondral eklemlerin palpe edilebilir büyümesi ve al ve ayak bileklerinin kalınlaşması diğer erken osseoz değişikliklerdir. Riketsden ayırt edilmesi gereken epifiz lezyonları; skorbüt, kondrodistrofi, konjenital epifiz displazisi, sitomegalik inklüzyon hastalığı, sifiliz, kızamıkçık ve bakır eksikliğidir. Kostokondral eklemlerin büyümesi ile güvercin göğsü görünümü ortaya çıkabilir. Horizontal baskılanma olan Harrison oluğu göğsün alt sınırı boyunca gelişmektedir. Kafatasının yumuşaması yassılaşma ile sonuçlanabilir ve bazen kafanın kalıcı asimetrisi ortaya çıkabilir. Ön fontanel normalden daha büyüktür ve kapanması ikinci yıldan sonraya kalabilir. Parietal ve frontal kemiklerin merkezi kısımları sıklıkla kalınlaşmıştır, çıkıntı veya tümsekler oluşturur ve başa kutu benzeri bir görünüm verir (kaput quadratum). Süt dişlerinin çıkması gecikebilir ve diş eti defektleri ile yaygın çürükler ortaya çıkabilir (32).

Riketsli çocuklarda sıklıkla pelvis deformiteleri görülür. Kızlardaki bu değişiklikler gebe oldukları takdirde doğum yaparken ilave zararlara yol açabileceğinden sezaryen ile doğumu gerektirebilir. Süreç devam ettikçe ayak ve el bileklerindeki epifizyal büyüme belirgin hale gelir ve femur, tibia ve fibulanın yumuşamış diyafizlerinin eğilmesi genu varum veya çarpık bacaklar ile sonuçlanır. Küçük çocuklarda kemik eğilmesi tipik olarak tibianın alt ucunda görülürken büyük çocuklarda ya genu valgum ya genu varum ya da ikisinin kombinasyonu şeklinde görülür ve bacaklardaki bu görünüm "windswept" deformitesi (bir bacağın valgus diğerinin varus deformitesi) olarak adlandırılır. Yaş ağaç kırıkları uzun kemiklerde ortaya çıkabilir; sıklıkla herhangi bir klinik belirti vermez (32).

Birinci yıldan sonra proksimal kas zayıflığı ve kemik ağrı ve deformitelere bağlı bulgular daha dikkat çekicidir. Kas zayıflığı, kemik ağrıları ve kemik deformitelerinden dolayı motor gelişim sıklıkla geri kalır, büyüme de yetersizdir. Ayrıca hipokalsemik konvülziyon, hipotoni, kabızlık, kalp yetersizliği, anemi, dilate kardiyomiyopati, pansitopeni ve özellikle pnömoni olmak üzere enfeksiyonlara yatkınlık da görülebilir (11).

Tablo 5: Rikets bulguları (3).

Kas	Dişler	İskelet	Sinir sistemi	Dolaşım	Diğer
Hipotoni	Çürük	Kemiklerde hassasiyet	Huzursuzluk	Uzamış QT Aritmi	Papil ödem
Lumbal lordoz	Enamel defekt	Kraniyotabes	Tetani	Kardiyomiyopati	Lentiküler katarakt
Proksimal miyopati	Erupsiyon gecikmesi	El bileği ve dizlerde genişleme	Nöbet	Kalp yetmezliği	İntestinal emilim bozukluğu
Ördek yürüyüşü		Kırık	Mental değişiklikler	Hipotansiyon	Deri değişiklikleri
		Frontal belirginleşme	Bazal ganglia kalsifikasyonu		Eklem kontraktürü
		Harrison oluğu Kifoz Kalça deformitesi Raşitik rozari Boy kısalığı Büyüme geriliği			Vertebral ligament kalsifikasyonu

Tanı: Bir çocukta rikets düşünüldüğü zaman doğru tanı için sistematik yaklaşım gerekir. Bu iyi bir öykü, sistemik muayene ve basit biyokimya (Ca, P, albümin, ALP, kreatinin) ile başlar. 25(OH) vitamin D düzeyi mutlaka ölçülmelidir ve gerek duyuluyorsa 1,25(OH)2 vitamin D düzeyi için örnek saklanmalıdır. Unutulmamalıdır ki, biyokimyasal analizler normal olmasına rağmen 25(OH) vitamin D düzeyi normalin altında olabilir. Yine PTH mutlaka ölçülmelidir. İdrarda kalsiyum atılımı ve tubuler fosfor reabsorbsiyonu değerlendirilebilir. Bu ilk basamak analizlerinin

sonucuna göre gerekli görülürse ileri araştırmalara (idrar aminoasitleri, kan gazı ve genetik araştırma için DNA) geçilir. Ayrıca radyolojik görüntülemelerde gerekecektir (11).

Radyolojik bulgular: Radyolojik bulgular başlıca hızlı büyüyen kemiklerin büyüme plağında, özellikle üst ekstremitede distal ulna, alt ekstremitede dizin üst ve altındaki epifizlerde görülür Normalde metafizlerin görünümü konvekstir. Riketste metafizlerde konkavlaşma (raşitik kadeh) ve fırçalaşma görülür ve en iyi radius ve ulnada, femurun distal tibianın proksimal ucunda gözlenir. Göğüs grafisinde de kostokondral genişlemeler saptanabilir ancak tanısal değildir. Kemik dansitesi genel olarak azalmış, uzun kemik korteksi incelmiştir ve yaş ağaç kırıkları görülebilir. En erken raşitik değişiklik metafiz ve büyüme plağı arasındaki demarkasyon hattının kaybıdır. Rikets tedavisinden sonra kemikler iyileşirken metafizlerde dens kalsifikasyon çizgisi oluşur. Osteomalazinin karakteristik radyolojik bulguları kemik dansitesinde genel azalma, özellikle apendiküler kemiklerde psödofraktürler (Looser çizgileri) görülür. Looser çizgileri sıklıkla femur başına yakın yerleşir (11, 33).

Laboratuvar bulguları: Kalsiyum ve D vitamini alımının özellikle sorgulandığı diyet öyküsü ve ilaç alımının sorgulanmasından sonra laboratuvar olarak ilk adımda serum kreatinin ve transaminazların ölçümü gerekmektedir. Kreatinin ölçümü, primer etyolojisi olarak böbrek yetmezliğini dışlamak için gereklidir. Serum transaminazları ile alkalen fosfataz ölçümleri, karaciğer hastalıklarını dışlamak için gereklidir (34).

Serum alkalen fosfataz aktivitesi nutrisyonel riketsde genellikle yaşa göre normal sınırların üzerine çıkmıştır. Alkalen fosfataz yüksekliği artan osteoblastik aktivitenin bir göstergesidir. Herediter fosfopenik riketste serum ALP düzeyleri ılımlı olarak (400–800 IU/L) artarken kalsipenik riketste çok yüksek değerlere ulaşır (>2000 IU/L). Serum kalsiyum konsantrasyonu, riketsin şiddet ve süresine bağlı olarak, normal ve düşük olabilir. Aminoasitlerin azalmış renal tübüler emilimi jeneralize aminoasidüriye yol açar (33).

Serum PTH düzeyleri tipik olarak kalsipenik riketste oldukça yüksektir. Buna zıt olarak fosfopenik riketste PTH düzeyleri genellikle normal veya hafif artmıştır (33).

Serum 25OHD düzeyleri nutrisyonel riketste düşüktür. Kalsipenik riketste serum 1,25(OH)2D düzeyleri düşük, normal ve artmış olabilir (33). Çoğu tedavi edilmeyen hastalarda, sekonder hiperparatiroidizmin renal 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırması nedeni ile plazma kalsitriol konsantrasyonu normal, hatta yüksektir (34). Fosfopenik riketsin bazı formlarında (X'e bağlı hipofosfatemik rikets, tümör ile indüklenen osteomalazi) serum 1,25(OH)2D düzeyleri düşük veya uygunsuz olarak normal bulunabilir. Fosfopenik riketsin diğer formlarında (hiperkalsiüri ile birlikte herediter hipofosfatemik rikets) serum 1,25(OH)2D düzeyleri artmıştır (Tablo 6) (33).

Serum osteokalsin düzeyi düşük, serum PICP (prokollajen tip I C-terminal propeptid) ve ICTP (tip-I kollajen karboksiterminal telopeptid) düzeyleri, idrar NTx (N telopeptid) atılımı (kemik yıkım belirteçleri) artmıştır (11).

Riketsde kalsiyum ve fosfor düzeylerinde azalma, alkalen fosfataz ve parathormon düzeylerinde artma ile birlikte hafif metabolik asidoz ve jeneralize aminoasidüri görülür. İdrarda kalsiyum atılımı genellikle normal, fosfat ve siklik AMP atılımı ise artmıştır (34).

Tablo 6: Rikets'te biyokimyasal bulgular (33).

	Tip	Ca	P	ALP	PTH	25 (OH)D	1,25 (OH)2D	İdrar kalsiyum
Kalsipenik rikets	Vitamin D eksikliğine bağlı rikets	↓, N	↓, N	↑, ↑↑	↑	↓	↑, N, ↓	↓, N
	Vitamin D bağımlı rikets tip 1	↓	↓, N	↑, ↑↑	↑	N	↓	↓
	Herediter vitamin D rezistan rikets (vitamin D bağımlı tip 2)	↓	↓, N	↑, ↑↑	↑	N	↑↑	↓
Fosfopenik rikets	X geçişli hipofosfatemi	N	↓↓	↑	N, hafif ↑	N	N, ↓	↓
	Herediter hipofosfatemik rikets, hiperkalsiüri ile birlikte	N	↓, ↓↓	↑	N, ↓	N	↑	↑
	Nutrisyonel fosfat eksikliği	↑, N	↓	↑, ↑↑	↓, N	N	↑	↑, N

N: normal

Tedavi: Rikets ultraviyole ışını ile yeterli temas ve/veya oral D vitamini desteği ile önlenebilir. D vitamini replasman tedavisi düşük D vitamini düzeyleri (25(OH)D <20 ng/ml) veya rikets ile başvuran çocuklar için geçerlidir.

Tablo 7: Vitamin D eksikliğine bağlı riketsin tedavisi (8).

Vitamin D

1. Çift doz vitamin D: 20 µg (800IU)/gün x 3–4 ay veya
2. Farmakolojik doz vitamin D: 25–125 µg(1000–10000IU)/gün x 8–12 hafta (çocuğun yaşına bağlı olarak), idame 10–25 µg (400–1000IU)/gün veya
3. Stossterapi: 2,5–15,0 mg veya 100000–600000 IU vitamin D oral (1–5 gün), idame 10–25 µg (400–1000IU) vitamin D /gün veya 1,25 mg ya da 50000IU vitamin D_2 haftalık 8 hafta boyunca oral (ergenler ve yetişkinler)

Kalsiyum

30–75 mg/kg/gün elementer kalsiyum 3 bölünmüş dozda (yüksek dozda başla, 2–4 haftada aralığın alt sınırına düşür.)

Tedavinin izlemi

Birinci ay: Kalsiyum, fosfor, ALP

Üçüncü ay: Kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D, idrar kalsiyum/kreatinin oranı (raşitizm ve hipokalseminin şiddetine bağlıdır), Radyolojik bulguların kontrolü

1 yıl sonra ve yıllık olarak: 25(OH)D

Amerikan Pediatri Akademisine göre 1 ayın altındaki bebeklere 1000IU/gün, 1–12 ay arası bebeklere 1000–5000 IU/gün, 12 aylıktan büyük çocuklara >5000 IU/gün Vitamin D tedavisi verilmesi önerilmiştir (8).

İdrarla kalsiyum atılımının ortaya çıkması, vücudun D vitamini ve kalsiyum depolarının takviye edilmiş olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavinin 3 ayından sonra saptanabilir kalsiüri yoksa 3 ay daha aynı rejimin devamı tavsiye edilir (34).

Vitamin D ile ilişkili durumlar:

1. Konjenital rikets: Nadiren rikets doğumda görülebilir. Maternal hipovitaminozun sonucudur. Kemik mineralizasyonu yetersizdir ve kostalar çok yumuşaktır. Bu durum çan şeklinde toraks deformitesine neden olur. Solunum fonksiyonları bozulur. Konjenital riketsi I-cell hastalığı ve tanatoforik cücelik gibi solunum sıkıntısı ve çan şekilli toraks ile giden hastalıklardan ayırmak önemlidir.
2. Dilate kardiyomiyopati: Nadir fakat fatal seyredebilen bir durumdur. Genellikle doğumdan sonraki ilk 6 ayda gelişir. Yaşamın ilk aylarında görülen diğer dilate kardiyomiyopati nedenlerine göre prognozları iyidir, uygun tedavi ile genellikle birkaç ayda düzelirler.
3. Hipokalsemik konvülsiyonlar: Vitamin D eksikliği, özellikle erken süt çocukluğu dönemi ve adolesan dönemde hipokalsemik nöbetlerle prezente olabilir (19). Adolesanlarda hiçbir radyolojik bulgu görülmeyebilir. Tetani, konvülziyon, kas ağrıları görülebilir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve hiperparatiroidizm nedeniyle bu olgular yanlışlıkla psödohipoparatiroidizm tanısı alabilirler. 25(OH) vitamin D düzeyinin düşüklüğü ayırıcı tanıda önemlidir ve psödohipoparatiroidizm tanısından önce vitamin D düzeyi düzeltilmelidir. Tedavi ile bütün semptomlar düzelir.
4. Yaygın ağrılar: Ağrılar nonspesifik özelliktedir ve tedaviden sonra düzelirler.
5. Kalsiyum eksikliğine bağlı rikets: Güney ve Batı Afrika'da düşük kalsiyumlu diyetle beslenen toplumlarda bildirilmiştir. Hastaların yaşları vitamin D eksikliğine bağlı riketse göre daha büyüktür ve oral kalsiyum tedavisine yanıtları vitamin D'ye göre daha iyidir (11).

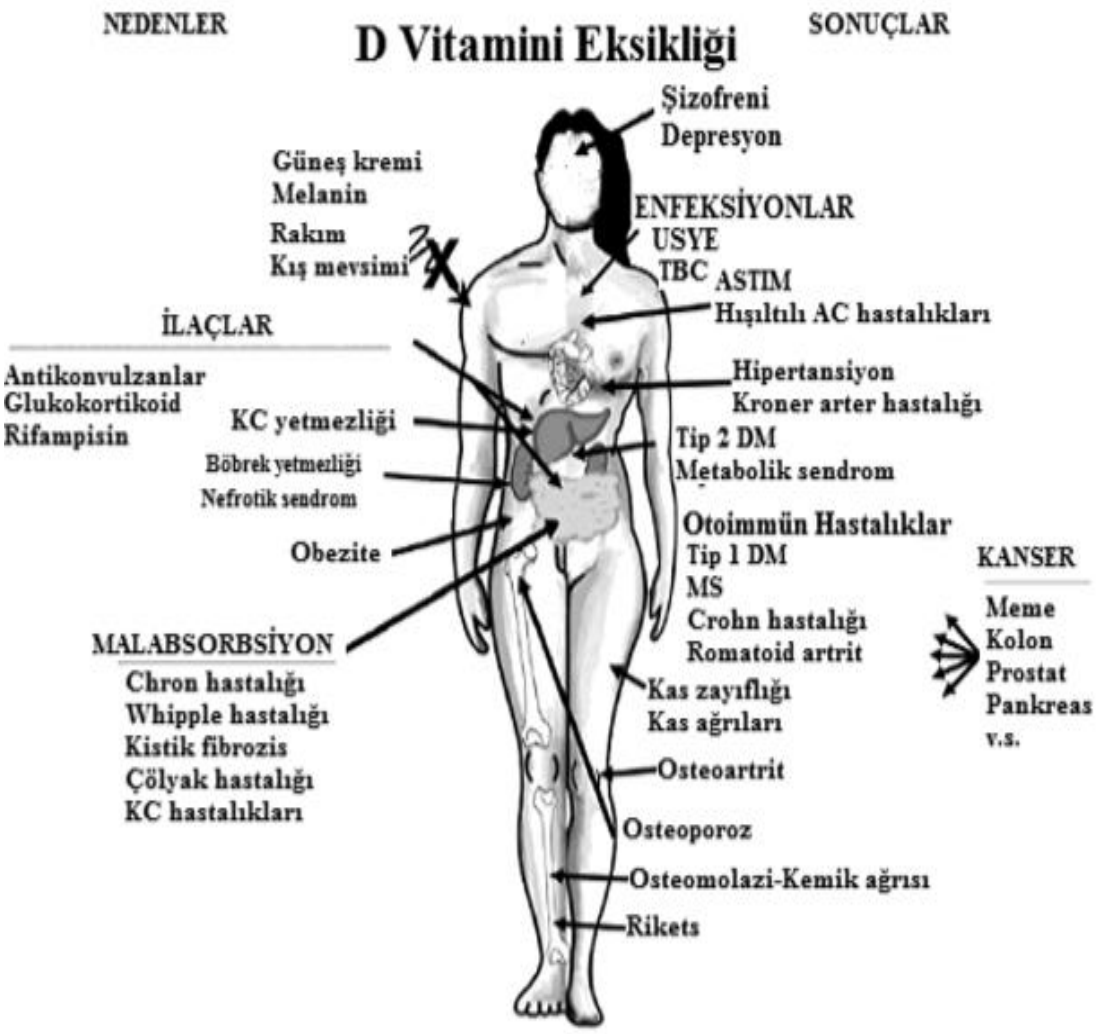
Tablo 8: Rikets ve ilgili durumların klinik varyantları (35).

Tip	Serum Ca seviyesi	Serum fosfor seviyesi	ALP aktivi-tesi	İdrar aminoasit konsantrasyonu	Genetik
1. Sekonder hiperparatiroidizm ile birlikte kalsiyum eksikliği					
a. Vitamin D eksikliği					
i. Güneş ışığı eksikliği	N, ↓	↓	↑	↑	
ii. Vitamin D'nin diyetteki eksikliği	N, ↓	↓	↑	↑	
iii. Konjenital	N, ↓	↓	↑	↑	
b. Vitamin D'nin malabsorbsiyonu	N, ↓	↓	↑	↑	
c. Hepatik hastalık	N, ↓	↓	↑	↑	
d. Antikonvulsif ilaçlar	N, ↓	↓	↑	↑	
e. Renal osteodistrofi	N, ↓	↑	↑	Değişken	
f. Vitamin D'ye bağlı tip 1	↓	N, ↓	↑	↑	OR
2. Primer fosfat eksikliği (sekonder hiperparatiroidizm yok)					
a. Genetik primer hipofosfatemi	N	↓	↑	N	XD
b. Fankoni sendromu					
i. Sistinozis	N	↓	↑	↑	OR
ii. Tirozinozis	N	↓	↑	↑	OR
iii. Lowe sendromu	N	↓	↑	↑	XR
iv. Edinsel	N	↓	↑	↑	
c. Renal tübüler asidoz, tip 2 proksimal	N	↓	↑	N	
d. Onkojenik hipofosfatemi	N	↓	↑	N	
e. Fosfat eksikliği veya malabsorbsiyon					
i. Parenteral hiperalimentasyon	N	↓	↑	N	
ii. Düşük fosfat alımı	N	↓	↑	N	
3. 1,25 (OH)2 D'ne son organ direnci					
a. Vitamin D ye bağlı tip 2 (çeşitli varyasyonlar)	↓	↓, N	↑	↑	OR
4. Riketse benzer ilgili durumlar					
a. Hipofosfatazya	N	N	↓	Fosfoetolamin yükselmiştir	OR
b. Metafizyal disostoz					
i. Jansen tipi	↑	N	↑	N	OD
ii. Schmid tipi	N	N	N	N	OD

N: normal, X: X'e bağlı, O: otozomal, D: dominat, R: resesif

2.1.6 Vitamin D'nin kemik dokusu dışı etkileri

Deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar vitamin D'nin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. Vitamin D'nin böbrek dışında sentezlendiğine ait bulgular hiperkalsemisi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgulardaki uygun olmayan bir şekilde yüksek aktif vitamin D düzeylerine dayanarak rapor edilmiştir. Daha sonra makrofajların 1–alfa hidroksilaz enzimi yolu ile 25(OH)D'den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur (12). Vücutta birçok dokunun kalsitriol reseptörü bulundurduğu bilinmektedir. Bu reseptörler vitamin D reseptörleri (VDR) olarak adlandırılır ve bu reseptörlerin bulunduğu dokular ayrıca hedef dokulardır (36).



Şekil 4: Vitamin D eksikliğine ait risk faktörleri ve olası ilişkili hastalıklar (11).

D vitamininin hedef dokulardaki klasik olmayan etkilerini üç grupta toplamak mümkündür. Bunlar immün fonksiyonların regülasyonu, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyonun regülasyonu, ve hormon sekresyonunun regülasyonudur (12).

2.1.6.1 *Vitamin D ve hormon sekresyonunun kontrolü*

1,25(OH)2 D kemik mineral homeostazında, düzenlediği hormonal aktivitelerle, önemli rol oynar. Aynı zamanda klasik bir özelliği olmamasına rağmen insülin sekresyonunda da terapötik önemi vardır (36).

PTH: 1,25(OH)2D, PTH sentezini ve salınımını engeller ayrıca paratiroid beziin proliferasyonunu önler. Kalsitriol kalsiyum duyarlı reseptörlerin up regülasyonunu sağlar ve bu sayede paratiroid bezinin kalsiyum tarafından engellenmesine olanak verir, böylece 1,25(OH)2D, PTH üretimini ve salgılanmasını düzenleyen ek bir yöntem oluşturur. PTH böbreklerde 1,25(OH)2D yapımını uyarır, PTH'nın üretiminin ve salgılanmasının baskılanması bu iki hormon arasında feedback mekanizma oluşturur (36).

İnsülin: 1,25(OH)2D insülin sekresyonunu iyi bilinmeyen bir nedenle stimüle eder. VDR ve calbindin–D28k pankreatik hücrelerde bulunmuştur, calbindin–D28k yok edilmiş farelerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki calbindin–D28k, hücre içi kalsiyumu düzenler ve insülin salınımının kontrolünde rol alır. Ayrıca, calbindin–D28k, kalsiyum tamponlama ile B-hücrelerini sitokin aracılı yıkımdan korur. Yapılan birçok vaka- kontrol ve deneysel çalışma göstermiştir ki vitamin D eksikliği Tip 2 DM riskini arttırır (36).

FGF–23: FGF–23 (fibroblast growth factor 23) primer olarak kemiklerde, bir kısmıda osteoblast ve osteositlerde üretilir. 1,25(OH)2D bu süreci stimule eder ancak mekanizması net değildir. 1,25(OH)2D'nin FGF–23 ile arasında PTH ile arasındakine benzer bir feedback mekanizması vardır. FGF–23'ün aşırı eksprese olduğu; fosfat regülasyon geninde (PHEX) mutasyonlar, McCune-Albright sendromu, tümörün indüklediği osteomalazi gibi durumlar, hipofosfatemi ve 1,25(OH)2D düşüklüğüne eşlik eden osteomalaziye sebep olur. Diğer yandan FGF–23 sentezinin engellendiği durumlar, hiperfosfatemi, 1,25(OH)2D düzeylerinde yükseklik ve tümöral kalsinozise neden olur (36, 37).

2.1.6.2 *Vitamin D ve immun sistem*

İnsan aktif enflamatuvar hücrelerde VDR'nin varlığının, aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneğinin, sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1–alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasının, yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan keşfi ile D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri aydınlanmaya başlamıştır (36).

Kazanılmış immunite: Aktif D vitamini özellikle immünglobülin üretimini baskılar ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını süprese eder. Yine D vitamini, T hücre proliferasyonu üzerine baskılayıcı etki yapar. VDR'nin timus ve periferik T hücrelerinde bulunması D vitamininin T hücre fonksiyonu ve gelişimi üzerine etkisi olduğunu göstermektedir. B hücrelerinde ise VDR ihmal edilebilecek düzeydedir (12).

Th 1 hücreleri; proenflamatuvar sitokinler, IFN-gamma, IL-2 ve TNF alfa, üretirler ve bu sayede kuvvetli hücresel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuar sitokinleri (TGF-beta1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuar sitokinler aslında Tip 1 DM, MS, RA ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatojenezinde de görev almaktadırlar (12).

Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, antienflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını arttırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar (12). Yine, Th1 ve Th2 hücrelerine ek olarak CD4 T hücreleri, regülatuar (Treg) ve süpresör T hücrelerine dönüşebilir. Aktif D vitamini, CD4/CD25, regulatuar T hücrelerinin (Treg) pozitif yönde etkiler. D vitamini eksikliği durumunda Treg sayı ve aktivitesi bozulur; Th-1 üzerine blok

etkisi kalkar ve söz konusu otoimmün hastalıkların gelişimine zemin hazırlanır (12). Vitamin D eksikliği durumunda daha güçlü bir Th1 cevabına bağlı olarak immün yanıt bozulur ve lökosit kemotaksisi etkilenir ve enfeksiyonlara eğilim artar (11).

Doğal immunite: Aktif D vitamini epiteloid, myeloid seri hücrelerinin yanı sıra "naturel killer" hücreleri ve solunum yolunun epiteliyal hücrelerinden antimikrobiyal peptit-katelisidin sentezini uyarır. Gerek makrofajlar gerekse epitelyal hücrelerin 25(OH)D'den aktif D vitamini yapabildiği ve VDR bulundurduğu öteden beri bilinmektedir. Böylece D vitamini sayesinde solunum yolu ile bulaşan mikroorganizmaların neden olabileceği hastalıkların engellenmiş olabileceği anlaşılmaktadır (12).

Multipl Skleroz (MS): MS'li olgularda vitamin D desteği pro-inflamatuar sitokinleri azaltırken antiinflamatuar sitokin salınımını arttırmaktadır (11). Bir çalışmada 12 hastaya günde 1000 mcg vitamin D 28 hafta boyunca verildiğinde her bir hastada kontrast tutan lezyon sayısının azaldığı gösterilmiştir (38). Mevcut kanıtlar vitamin D nin MS'yi önlemede faydalı olabildiği ve terapotik fayda sağlayabildiğini destekler (39).

Diyabetes Mellitus (DM): Tip 1 diyabet görülme oranı dünyada artmaktadır ve elde edilen veriler D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kronik otoimmun bir hastalık olan tip 1 DM genellikle çocukluk ya da ergenlik yaşlarında başlayan insülin üreten β-hücrelerinin T hücre aracılı yıkımı sonucu gelişir (40). Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan birçok effektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Bunlar; (a) CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuar sitokinlerin aktivasyonu, (b) Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücresel oto-antijenler yolu ile oto-reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, (c) IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliğidir. Yapılan çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının in vivo olarak IL-12 ve Th-1 egemenliğini engellediği gösterilmiştir. Yine CD4/CD25 ve fox P3 regulatuar T hücre sayılarını arttırırlar ve böylece diyabetin kontrolünde fayda sağlarlar (11). Finlandiya da yapılan bir çalışmada 12058 bebek çalışmaya alınmış, yaşamın ilk bir yılı D vitamini desteği verilmiş ve 30 yıl Tip 1 DM açısından takip edilmiş. Sonuçta

2000IU/gün vitamin D desteği alan olguların diğerleri ile karşılaştırıldığında %88 daha düşük tip 1 DM gelişme riski olduğu görülmüş. Yaşamın ilk yılında rikets gelişen olguların sağlıklı çocuklardan 3 kat daha fazla Tip 1 DM gelişme riski olduğu bulunmuştur (41). Aktif D vitamini veya analogları pro-apopitotik etkileri nedeni ile dendritik hücreler ve T hücreleri üzerinden immün toleransın uzamasını sağlayarak diyabetin ortaya çıkışının gecikmesine neden olmaktadır (11).

Vitamin D eksikliği, azalmış insülin sentezi ve artmış insülin direnci gibi Tip 2 DM işaretlerinin ortaya çıkmasında rol oynar (41). Vitamin D'nin beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan etkisi doğrudan veya dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan birisi; beta hücrelerinde VDR geni ve 1–alfa hidroksilaz geninin eksprese olmasıdır. Vitamin D'nin glukoz uyarısına cevap olarak insülin salgısını arttırdığı ancak bazal insülinemiyi etkilemediği bildirilmiştir (11). Vitamin D'nin insülin sekresyonu üzerine olan dolaylı etkilerini; kalsiyumun normalizasyonu ve takiben beta hücresinde kalsiyum akışının sağlanması ile gerçekleştirmektedir. Yine, diyabetik olmayan insanlarda hipokalseminin kendi başına insülin salgısında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (12). Bugün için Tip 2 DM'li olguların sistemik inflamasyon ile birlikte olduğu iyi bilinmektedir ve inflamasyonun da insülin direnci ile primer ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu süreç sırasında artan pro-inflamatuar sitokinler beta hücre apopitozunu tetikleyerek beta hücre disfonksiyonunda önemli rol almaktadır. Vitamin D, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden etki yapmaktadır (11).

Astım: Son yıllarda vitamin D ile astım arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı vitamin D'nin astım ve alerjik hastalıklardan koruyucu olduğunu desteklerken, bazı çalışmalarda ise tam aksine, vitamin D'nin astım ve diğer alerjik hastalıklar için risk faktörü olduğu belirtilmektedir (42). Bir çalışmada gebelikte vitamin D alımının ilk bir yaşta vizing ve 5 yaşında da persistan vizingi azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada vitamin D düşüklüğünün bronkodilatatör yanıtı azalttığı saptanmıştır (43). Astımlı hastalarda vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmakla birlikte, vitamin D ile astım arasında neden-sonuç ilişkisi tam olarak kurulamamıştır. Vitamin D'nin solunum

sistemi enfeksiyonlarını azalttığı ve buna bağlı olarak astım kontrolüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir (44).

2.1.6.3 *Vitamin D ve hücresel proliferasyon ve diferasiyasyonun düzenlenmesi*

D vitaminin malignensilerin ortaya çıkması ve tedavisi ile olan ilişkisi, birçok hücre serisinde gerçekleştirebildiği, proliferasyonun inhibisyonu ve diferansiyasyonun indüksiyonu ile olmaktadır. Ayrıca hücre siklusu inhibitörlerinden p21 ve p27 ve hücre adhezyon molekülü E-cadherin ekspresyonunu stimule eder ve β katenin transkripsiyonunu inhibe eder. Ayrıca programlanmış hücre ölümünün indüksiyonunun yanı sıra anjiyogenezis ve invazivitenin inhibisyonu D vitamininin anti-neoplastik etkileri arasındadır (36).

Kanser: Vitamin D eksikliği kanser hastaları arasında yaygındır ve hastalığın progresyonu ile ilgilidir. UVB indeksleri kadınlarda mesane, meme ve kolon kanserleri ile erkeklerde mesane, meme, kolon, safra kesesi, böbrek, larinks, karaciğer, akciğer, ağız pankreas, farinks, prostat, rektal ve ince barsak kanseri ile ters orantılıdır (40). Vitamin D ve kanser arasında ki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çoğunlukla epidemiyolojik çalışmalardır. Aralarındaki ilişkinin net bir şekilde ortaya konulabilmesi için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak unutulmamalıdır ki kanser hastaları vitamin D eksikliği açısından risk altındadır, serum düzeyleri tespit edilmeli ve 40–60 ng/ml arasında tutulacak şekilde takviye verilmelidir (40).

2.2. Çalışma Yapılan Bölgenin Meteorolojik Özellikleri

Düzce İli toprakları, batıdan Sakarya, güney ve güney doğudan Bolu, kuzeydoğudan Zonguldak illeri ile çevrilidir. Kuzeyde Karadeniz'de 35 km. uzunlukta bir kıyıya sahiptir. Rakımı 160 metredir. En yüksek yerinde rakım 1.830 metreye çıkabilmektedir (45).

İl topraklarının kapladığı alan 3,641 km^2'dir. Kocaeli ve Sakarya illeri ile aynı enlem üzerinde yer alan Düzce'nin en batı ve doğu ucu 30°. 49' ve 31°. 51' doğu boylamları arasında olup yaklaşık 88 km. uzunluktadır. İlin en güney ve en kuzey uç

noktaları da 40°. 37' ve 41°. 06' kuzey enlemleri arasında yer alıp, Kuzey - Güney uç noktaları arası da yaklaşık olarak 52 km. uzunluktadır (45).

Düzce ili önemli oranda Karadeniz iklimi etkilidir. Bazı durumlarda batıdan komşu olduğu Marmara iklimi etkileri de hissedilir. Meteoroloji Genel Müdürlüğünün Uzun Yıllar İçinde Gerçekleşen Ortalama Değerlerine (1954–2013) göre: Yıllık ortalama sıcaklık 13,2°C dir. En soğuk ay Ocak (3,8°C), en sıcak ay Temmuzdur (22,6°C). Yağış miktarı 817,7 mm^2 dir. Kış ve Sonbahar mevsimleri yağışın çok olduğu zamanlardır, en kurak mevsim Yazdır. Yağışın mevsimlere dağılışı şu şekilde gerçekleşir: Kış %32, Sonbahar %26, İlkbahar %23, Yaz %19 (45, 46).

Yıllık ortalama nemlilik %77,5'dir. Kar yağışlı gün sayısı 6, karın yerde kalma süresi 5 gündür. Don olayı 44 gün görülür. Sis olayı en fazla Kasım ayında (8 gün) olmak üzere, yılda 23 gün gerçekleşir (47).

Şekil 5: http://www.mgm.gov.tr/veridegerlendirme/il-ve-ilceler-istatistik.aspx?m=DUZCE adresinden 31 Mart 2015 tarihinde alınan Düzce İline ait resmi istatistikler.

DUZCE	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Haziran	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
	Uzun Yıllar İçinde Gerçekleşen Ortalama Değerler (1950 - 2014)											
Ortalama Sıcaklık (°C)	3.8	5.1	7.8	12.3	16.7	20.5	22.6	22.3	18.6	14.3	9.5	5.8
Ortalama En Yüksek Sıcaklık (°C)	8.1	10.0	13.3	18.7	23.3	27.0	28.9	28.9	25.7	20.7	15.4	10.2
Ortalama En Düşük Sıcaklık (°C)	0.4	1.1	3.3	7.2	11.1	14.5	16.7	16.7	13.2	9.6	5.1	2.4
Ortalama Güneşlenme Süresi (saat)	2.6	3.6	3.5	5.2	7.1	8.4	9.1	8.4	6.4	4.3	2.5	1.5
Ortalama Yağışlı Gün Sayısı	15.2	13.5	13.8	12.3	11.5	9.5	6.3	6.0	7.7	10.9	12.2	15.5
Aylık Toplam Yağış Miktarı Ortalaması (kg/m^2)	86.8	68.4	72.8	58.0	59.5	61.9	45.0	50.8	52.6	78.4	80.3	101.9
	Uzun Yıllar İçinde Gerçekleşen En Yüksek ve En Düşük Değerler (1950 - 2014)											
En Yüksek Sıcaklık (°C)	24.5	25.6	32.2	34.7	39.0	39.0	42.4	42.0	38.3	38.2	30.2	29.2
En Düşük Sıcaklık (°C)	-20.5	-17.3	-13.6	-3.0	0.4	6.6	8.8	7.6	4.5	-1.2	-6.8	-16.5

Düzce Ovası ve çevresinde ortaya konulan sıcaklık koşullarına göre, yaklaşık 5 ay süren ve çok şiddetli olmayan bir kış devresi ile yaklaşık 3 ay süren bir yaz devresi yaşanmaktadır. Buna karşılık, sonbahar günleri yaklaşık 2 ay, ilkbahar günleri ise yaklaşık 2,5 ay sürmektedir. Ortalama güneşlenme süresi 5,1 saattir.

2006–2013 yılları arasında Türkiye ortalama günlük güneşlenme süresi: 6,7 saattir (46).

Düzce ili nüfusu, Türkiye sıralamasında 51. sırada yer almaktadır. Düzce il nüfusunun, Türkiye nüfusuna oranı % 0,46'dır. 2014 verilerine göre il toplam nüfusu 355.549 kişi, şehir nüfusu 217.224, kır nüfusu 138.325 kişidir. Düzce ili 2014 yılı verilerine göre kentsel nüfus oranı %61,1'dir (48).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olgu Seçimi

Düzce Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Servislerinde Haziran-Ağustos 2014 tarihleri arasında takip edilen 12 ayını doldurmuş, 84 ayını doldurmamış çocuklar çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No:2014/67). Bu yaş grubunun dışındaki ve ailesi tarafından çalışmaya katılma onamı alınamayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya 100 çocuk vaka katıldı. Ailelere Ek 1 de görülen anket formu uygulandı. Tüm aileler çalışma hakkında bilgilendirildi. Ek 1 anket bilgi formunda; çalışmaya alınma tarihi, adı ve soyadı, yaşı, cinsiyeti, kaç kardeşi olduğu, kaçıncı çocuk olduğu, anne yaşı, anne eğitim durumu, kaç ay anne sütü aldığı ve mama kullanımı ile ilgili bilgiler, çocuğa bakım veren kişi, çocuğun kronik bir hastalığı ve sürekli kullandığı ilacının olup olmadığı, kaç ay ve kaç damla D vitamini desteği verildiği, ortalama güneş ışığına maruz kalma süreleri, yerleşim yerleri ve örnekler alındığındaki antropometrik ölçümleri ve persentilleri, ailede D vitaminine bağlı bilinen hastalığı olan olup, olmadığı sorgulandı. Olguların fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya katılan çocukların boy ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Olcay Neyzi ve arkadaşlarının hazırladığı 'Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri' kullanılarak boy, ağırlık ve vucut kitle indeksi persantilleri belirlendi (49).

3.2 Örneklerin Toplanması

Vakalardan serum 25(OH)D çalışılması için örnek toplanması sırasında ek bir girişim yapılmadı. Damar yolu açılması sırasında veya başka nedenlerle kan örneği alınırken çalışma için örnekler toplandı. Alınan kan örneği, içerisinde serum ayırıcı jel bulunan steril, vakumlu, plastik tüplere aktarıldı. Tüplerdeki kanlar Nüve-NF800 santrifüj cihazında 4100 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serum kısmı ayrılarak yaklaşık 1ml'lik 2 adet eppendorff tüpüne konuldu. Bu örnekler -20 °C'de saklandı.

3.2.1 Serum kalsiyum düzeyi

Hitachi Cobas C501 analyzer (Roche, Mannheim, Germany) cihazı ile Calcium Gen. 2 Cobas Integra/ cobas c systems (Roche diagnosis GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim) kitleri kullanılarak serum Ca düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total Ca 12–84 ay arası için normal değeri 8,8–10,8 mg/dl olarak kabul edildi (50).

3.2.2. Serum fosfor düzeyi

Hitachi Cobas C501 analyzer (Roche, Mannheim, Germany) cihazı ile Phosphate (ınorganic) ver. 2 Cobas Integra/ cobas c systems (Roche diagnosis GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim) kitleri kullanılarak serum P düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum P normal değeri 1–3 yaş için 3,8–6,5 mg/dl, 4–7 yaş için 3,7-5,6 mg/dl olarak kabul edildi (50).

3.2.3. Serum alkalen fosfataz düzeyi

Hitachi Cobas C501 analyzer (Roche, Mannheim, Germany) cihazı ile ALP IFCC Gen. 2 Large Cobas Integra/ Cobas C Systems (Roche diagnosis GmbH Sandhofer Strasse 116 D-68305 Mannheim) kitleri kullanılarak serum ALP düzeyleri ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum ALP normal değeri 145–420 U/L olarak kabul edildi (50).

3.2.4. Serum 25 (OH) D düzeyi

25 (OH) D düzeyleri Radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile Beckman Coulter Immunotech marka kit kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. 2008 yılında American Pediatri Akademisi çocuklar için serum 25(OH)D değerlerinin ≥20ng/ml olmasını önermiştir. Ağır eksiklik ≤5ng/ml, eksiklik ≤15 ng/ml, yetersizlik 15–20 ng/ml, normal değerler 20–100 ng/ml olarak tanımlanmıştır (8).

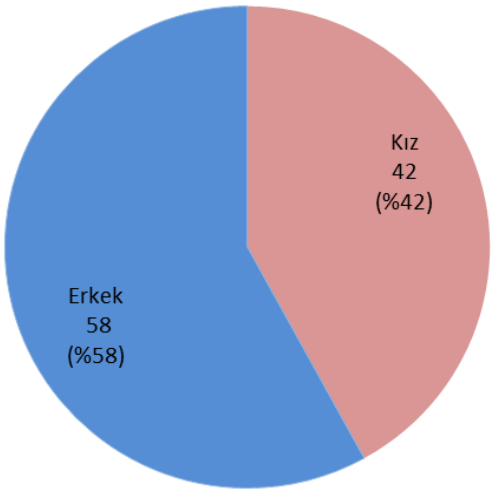
3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde, grupların sürekli değişkenler bakımından karşılaştırılmasında Independent Samples t test ve One-Way ANOVA, kategorik değişkenler bakımından karşılaştırılmasında ise beklenen değer kuralına bağlı olarak Chi-square veya Fisher's Exact test kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde özetlendi. İstatistik analizler PASW v.18 paket programı ile yapılmış, $p<0,05$ olduğunda sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

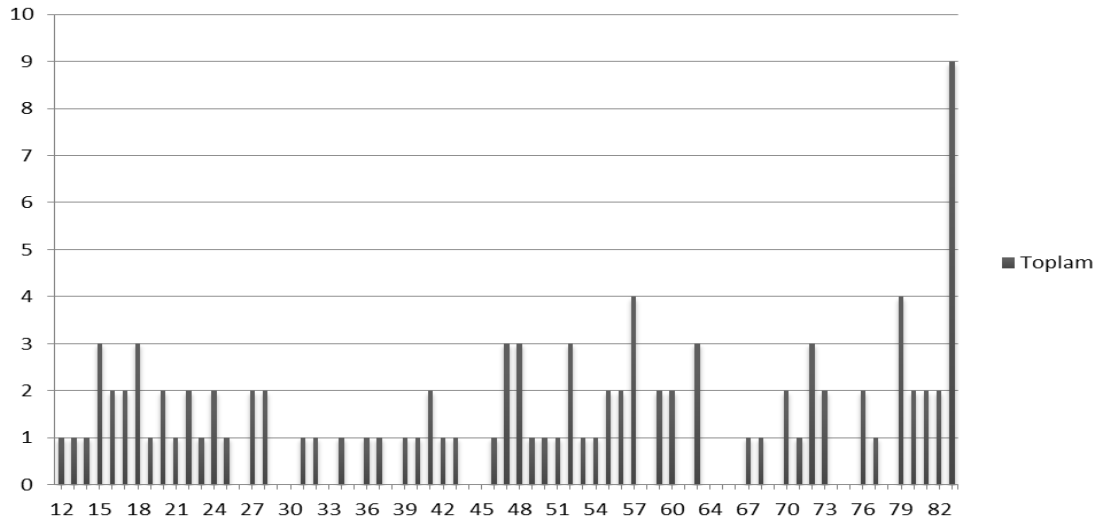
Çalışmamıza yaşları 1–7 yıl arasında değişen 100 olgu katıldı. Bunların 42'si (%42) kız, 58'i (%58) erkektir (Şekil 6).

Şekil 6: Çalışmaya katılan olguların cinsiyete göre dağılımları.



Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 50,5 ±23,3 aydır. En küçük 12 aylık en büyük katılımcı ise 83 aylıktı. Olguların 31'i (%31) 12–36 ay, 69'u (%69) 37–83 ay arasında yer alıyordu. Yaş dağılımı Şekil 7'de gösterildi.

Şekil 7: Çalışmaya katılan olguların yaşa göre dağılımları.



Çalışma grubunun yaş dağılımı değişkenliği nedeni ile boy ve ağırlık dağılım grubu genişti. Vücut kitle indeksi (VKİ) olgunun ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile bulundu. VKİ <5p zayıf, 5–85 p normal, 85–95 p fazla kilolu, >95 p obez olarak kabul edildi. Olguların 74'ü (%74) normal VKİ persentillerine sahipti (Tablo 9).

Tablo 9*: Çalışmaya katılan olguların antropometrik ölçümleri ve persentilleri.

Boy (cm)		102,3±16,7 (63–140)
Boy (persentil) n (%)	<10p	22 (22,0)
	10p-90p	61 (61,0)
	>90p	17 (17,0)
Ağırlık (kg)		17,1±5,0 (6,2–29,7)
Ağırlık (persentil) n (%)	<10p	18 (18,0)
	10p-90p	70 (70,0)
	>90p	12 (12,0)
VKİ (kg/m2)		16,1±1,8 (11,6–24,4)
VKİ(persentil) n (%)	<5p	9 (9,0)
	5p-85p	74 (74,0)
	85p-95p	11 (11,0)
	>95p	6 (6,0)

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Olguların yarısına yakını (%46) annenin ilk çocuğuydu. 72'sinin (%72) en az bir kardeşi vardı. 6 (%6) anne okuryazar değildi ve anne yaşları 20 ile 47 arasında değişiyordu (Tablo 10).

Tablo 10*: Çalışmaya katılan olguların sosyal özellikleri.

Çocuk Sayısı n (%)	Tek	28 (28,0)
	İki	42 (42,0)
	Üç ve üzeri	30 (30,0)
Kaçıncı Çocuk n (%)	İlk	46 (46,0)
	İkinci	35 (35,0)
	Üçüncü ve üzeri	19 (19,0)
Anne Yaşı (yıl)		30,9±5,7 (20–47)
Anne Eğitim Durumu n (%)	Okur-yazar değil	6 (6,0)
	İlkokul	33 (33,0)
	Ortaokul	24 (24,0)
	Lise	24 (24,0)
	Üniversite	13 (13,0)
Yerleşim Yeri n (%)	İl	49 (49,0)
	İlçe	26 (26,0)
	Köy	25 (25,0)
Bakım Veren n (%)	Anne	71 (71,0)
	Bakıcı	13 (13,0)
	Kreş	16 (16,0)

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Çalışmaya katılan olguların beslenme özellikleri incelendi. Çalışmamıza katılanların süresi dikkate alınmaksızın anne sütü almış olma oranı %95 (95 kişi), tamamlayıcı beslenmeye geçene kadar sadece anne sütü alanlar 47 (%47) kişiydi. (Tablo 11).

Tablo 11*: Çalışmaya katılan olguların beslenme özellikleri.

Anne sütü alanlar (n (%))		95 (95,0)
Anne sütü ile beslenme (ay)		13±8,8 (1–39)
Mama Kullananlar (n (%))		53 (53,0)
Mama ile beslenme (ay)		12,7±7,0 (1–24)
Beslenme n (%)	Sadece anne sütü	47 (47,0)
	Sadece mama	5 (5,0)
	Anne sütü+mama	48 (48,0)

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Çalışmaya alınan 100 olguda bakılan serum 25(OH)D düzeyi, ortalama 27,0±12,4 ng/ml'ydi. Olgularımızın D vitamini kullanmış olma oranı %94 ve ilk 12 ay 3 damla şeklinde kullananların oranı %36'ydı (Tablo 12).

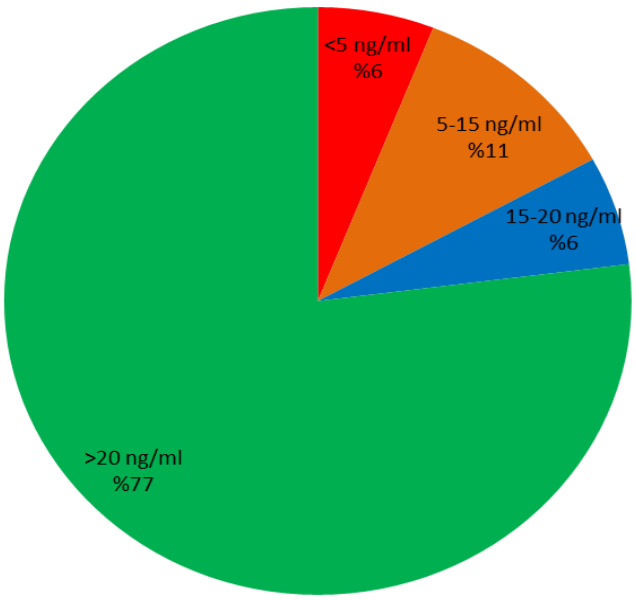
Tablo 12*: Çalışmaya katılan olguların D vitamini ve güneş ile ilişkileri. Ca, P, ALP ve D vitamini düzeyleri.

D vitamini kullananlar (n (%))		94 (94,0)
D vitamini kullanma süresi (ay)		10,6±4,9 (1–36)
D vitamini kullanma miktarı (damla/gün)		3,7±1,3 (1–8)
D vitamini 12 ay 400Ü alanlar (n (%))		36 (38,3)
Güneş ışığı alanlar (n (%))		98 (98,0)
Güneşlenme süresi ortalama (saat)		2,4±1,5 (0,2–6,0)
Güneşlenme süresi	≤ 1 saat	31 (31,6)
	> 1 saat	67 (68,4)
D vitamini düzeyi (ng/ml)		27,0±12,4 (2–70)
ALP (U/L) (n:68)		211,3±76,2 (74–499)
Ca (mg/dl) (n:79)		9,9±0,8 (8,13–12,29)
P (mg/dl) (n:78)		4,9±0,8 (1,42–6,35)

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Serum vitamin D düzeyi yeterli sınırlarda (>20 ng/dl) olan 77 (%77) olgu vardı. D vitamini yetersizliği ve eksikliği olan (serum vitamin D düzeyi <20 ng/ml) 23 olgu (%23) vardı (Şekil 8).

Şekil 8: Çalışmaya alınan olguların vitamin D düzeylerinin dağılımı.



Çalışmaya katılan olgular yaş gruplarına göre karşılaştırıldı. Yaş gruplarına göre olgular 12–36 ay ve 37–83 ay olarak ayrıldığında; kronik hastalığı olma, sürekli ilaç kullanılama ve D vitamini kullanılması açısından fark bulunamadı. 12–36 ay yaş grubunun 37–83 ay yaş grubuna göre güneş ışığına maruz kalma sürelerinin anlamlı derecede (p=0,036) daha kısa olduğu görüldü. D vitamini düzeyleri 37–83 ay grubunda diğer gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu (p= 0,013), ancak ortalama değerler iki grupta da 20 ng/ml'nin üzerindeydi. Kalsiyum, fosfor, ALP düzeyleri yaşlarına göre normal aralıklardaydı. Kalsiyum ve fosfor değerlerinde iki grup arasında ortaya çıkan ve istatiksel olarak anlamlı görülen farklılığın nedeni, belirlenen yaş gruplarında serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin normal referans aralıklarının birbirinden farklı olmasıdır. (Tablo 13)

Tablo 13*: Çalışmaya katılan olguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

	12–36 ay grubu (n:31)	37–83 ay grubu (n:69)	p
Kronik hastalığı olanlar (n (%))	11 (35,5)	24 (34,8)	0,946
Sürekli ilaç kullananlar (n (%))	9 (29,0)	18 (26,1)	0,759
D vitamini kullananlar (n (%))	30 (96,8)	64 (92,8)	0,663
D vitamini kullanma süresi (ay)	10,6±4,1	10,6±5,3	0,986
D vitamini kullanma miktarı (damla/gün)	4,1±1,4	3,5±1,3	0,053
D vitamini 12 ay, 400Ü alanlar (n (%))	8 (26,7)	28 (43,8)	0,112
Güneş ışığı alanlar (n (%))	31 (100)	67 (97,1)	0,338
Güneşlenme süresi (saat)	1,9±1,5	2,6±1,5	***0,036***
D vitamini düzeyi (ng/ml)	31,5±10,6	24,9±12,6	***0,013***
ALP (U/L)	213,1±63,9	210,4±82,1	0,889
Ca (mg/dl)	10,2±0,6	9,8±0,7	***0,004***
P (mg/dl)	5,2±0,7	4,8±0,8	***0,020***

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Çalışmaya katılan olgular cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kız ve erkek olgular arasında kronik hastalığı olma, sürekli ilaç kullanma, güneşlenme süreleri, D vitamini desteği kullanma, serum vitamin D, Ca, P, ALP düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (Tablo 14)

Tablo 14*: Çalışmaya katılan olguların cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kız (n:42)	Erkek (n:58)	p
Kronik hastalığı olanlar (n (%))	18 (42,9)	17 (29,3)	0,161
Sürekli ilaç kullananlar (n (%))	14 (33,3)	13 (22,4)	0,225
D vitamini kullananlar (n (%))	41 (97,6)	53 (91,4)	0,396
D vitamini kullanma süresi (ay)	9,7±4,4	11,2±5,2	0,133
D vitamini kullanma miktarı (damla/gün)	3,7±1,4	3,7±1,3	0,972
D vitamini 12 ay, 400Ü alanlar (n (%))	15 (36,6)	21 (39,6)	0,764
Güneş ışığı alanlar (n (%))	40 (95,2)	58 (100)	0,174
Güneşlenme süresi (saat)	2,2±1,5	2,5±1,6	0,477
D vitamini düzeyi (ng/ml)	27,8±11,4	26,3±13,1	0,550
ALP (U/L)	202,2±63,2	220,3±87,3	0,333
Ca (mg/dl)	10,0±0,7	9,8±0,6	0,070
P (mg/dl)	5,0±0,6	4,9±1,0	0,353

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Çalışmaya katılan olgular VKİ'lerine göre karşılaştırıldı ve hesaplanan VKİ lerine göre 4 gruba ayrıldı. VKİ <5p zayıf, 5–85 p normal, 85–95 p fazla kilolu, >95 p obez olarak kabul edildi. D vitamini düzeyi zayıf (VKİ <5p) grubunda en düşük, fazla kilolu (VKİ 85-95p) grubunda da en yüksek düzeyde olup, bu gruplar hem birbirilerinden hem de diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermektedir (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışmaya katılan olguların vki persentiline göre karşılaştırılması.

	<5p (n:9)	5-85p (n:74)	85-95p (n:11)	>95p (n:6)	p
D vitamini (ng/ml)	15,8±11,2	27,0±11,0	37,0±15,0	24,7±13,5	***<0,001***
ALP (U/L)	199,0±60,7	208,8±80,7	224,1±80,8	231,0±37,1	0,874
Ca (mg/dl)	9,9±0,3	9,9±0,7	9,9±0,5	10,3±1,1	0,520
P (mg/dl)	4,8±0,4	4,9±0,7	4,9±1,6	5,1±0,5	0,920

Çalışmaya katılan olgular ağırlık ve boy persentillerine göre karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı 10 persentilin altında olanların (n:5) %27,7'sinde, boyu 10 persentilin altında olanların ise (n:7) %31,8'inde D vitamini eksikliği veya yetersizliği vardı (Tablo 16).

Tablo 16: Çalışmaya katılan olguların ağırlık ve boylarına göre karşılaştırılması.

25(OH)D düzeyi	Ağırlık persantili 10 p altında olanlar n (%)	Boy persantili 10 p altında olanlar n (%)
Ağır eksiklik (< 5 ng/dl)	2 (11,1)	4 (18,2)
Eksiklik (5-15 ng/dl)	2 (11,1)	2 (9,1)
Yetersizlik (15-20 ng/dl)	1 (5,5)	1 (4,5)
Normal (>20 ng/dl)	13 (72,3)	15 (68,2)

Çalışmaya katılan olgular kronik hastalığı olanlar ve olmayanlar şeklinde karşılaştırıldı. Bir veya daha fazla kronik hastalığı olan 35 hasta vardı. 16 nörolojik hastalık (9 epilepsi, 2 hidrosefali, 1 serebral palsi, 1 Tay Sachs, 2 metakromatik lökodistrofi, 1 nonketotik hiperglisinemi), 7 tip 1 DM, 2 astım, 10 hipotiroidi, 2 nefrotik sendrom, 2 dermatolojik hastalık (1 vitiligo, 1 egzema), 1 boy kısalığı, 1 talasemi, 1 kalp yetmezliği, 1 gastroözefagial reflü, 1 konjenital adrenal hiperplazi, 1 immun yetmezlikli olgu vardı. Bu hastalar kronik hastalığı olmayanlara göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha az güneş ışığına maruz kalıyorlardı (p=0,19). İki grup arasında D vitamini düzeyleri, Ca, P, ALP, düzeyleri ve D vitamini kullanımı açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 17).

Tablo 17*: Çalışmaya katılan olguların kronik hastalığa göre karşılaştırılması.

	Kronik hastalığı olmayanlar (n:65)	Kronik hastalığı olanlar (n:35)	p
D vitamini kullananlar (n (%))	60 (92,3)	34 (97,1)	0,662
D vitamini kullanma süresi (ay) (n (%))	10,8±4,9	10,2±5,1	0,609
D vitamini kullanma miktarı (damla/gün)	3,7±1,3	3,9±1,3	0,844
D vitamini 12 ay, 400Ü alanlar (n (%))	23 (38,3)	13 (38,2)	0,993
Güneş ışığı alanlar	65 (100)	33 (94,3)	0,120
Güneşlenme süresi (saat)	2,6±1,5	1,9±1,5	***0,019***
D vitamini düzeyi (ng/ml)	25,6±9,6	29,5±16,2	0,201
ALP (U/L)	201,0±59,3	223,5±92,0	0,227
Ca (mg/dl)	9,9±0,7	9,9±0,7	0,675
P (mg/dl)	4,9±0,7	5,1±1,0	0,264

** Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-max), kategorik değişkenler n (%) şeklinde özetlenmiştir.*

Tüm olgular beslenme şekillerine göre sadece anne sütü alanlar ve diğerleri (anne sütü ve mama alanlar, sadece mama alanlar) olarak gruplandırıldı. Sadece anne sütü ile beslenme; ek besinlerin verilmeye başlanmasına kadar olan süreçte anne sütü ile beslenme olarak kabul edildi. Sadece anne sütü ile beslenmiş olanların D vitamini düzeyleri diğer gruptan anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,001). Anne sütü alan grubun ortalama D vitamini değeri normal sınırlar içerisinde ancak alt sınıra yakındı (Tablo18).

Tablo 18: Çalışmaya katılan olguların beslenme şekillerine göre karşılaştırılması (tüm çalışma grubu; 12–83 ay).

	Anne sütü (n:47)	Anne sütü + mama, sadece mama (n:53)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	21,7±10,3	31,6±12,3	***<0,001***
ALP (U/L)	204,2±64,5	218,7±87,3	0,436
Ca (mg/dl)	9,8±0,6	10,0±0,7	0,339
P (mg/dl)	4,8±0,8	5,0±0,9	0,272

Çalışma grubunun yaş dağılımı geniş bir aralıkta olduğu için anne sütünün serum D vitamini üzerine olan etkisini daha doğru değerlendirmek amacı ile 12-36 ay yaş grubunda sadece anne sütü alanlar ve diğer grup yeniden karşılaştırıldı. Sonuçta yine sadece anne sütü alan grupta serum vitamin D düzeyleri istatiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu (Tablo 19)

Tablo 19: Çalışmaya katılan olguların beslenme şekillerine göre karşılaştırılması (12–36 ay yaş grubu).

	Anne sütü (n:12)	Anne sütü + mama, sadece mama (n:19)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	24,98±8,68	35,59±9,81	***0,005***
ALP (U/L)	192,67±43,47	227,31±73,19	0,219
Ca (mg/dl)	10,12±0,49	10,25±0,62	0,577
P (mg/dl)	5,05±0,71	5,35±0,64	0,274

Çalışmaya katılan olgular anne eğitim durumuna göre karşılaştırıldı. Anneler eğitim düzeylerine göre 3 grupta toplandı. Okuryazar olmayan ve ilkokul mezunu ilk grup, ortaokul mezunu olanlar ikinci grup, lise ve üzeri eğitim görenler üçüncü grup olarak ayrıldı. Annelerin eğitim düzeyi ile Ca, P, ALP, Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 20).

Tablo 20: Çalışmaya katılan olguların anne eğitimine göre karşılaştırılması.

	Okuryazar değil + İlkokul (n:39)	Ortaokul (n:24)	Lise ve üzeri (n:37)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	24,9±11,6	26,7±16,0	29,3±10,4	0,311
ALP (U/L)	220,1±97,3	197,8±53,2	209,4±58, 9	0,641
Ca (mg/dl)	9,8±0,6	10,0±0,5	9,9±0,9	0,789
P (mg/dl)	4,8±0,5	5,1±0,6	5,0±1,2	0,495

Çocuklara gündüz vakitlerinde bakım veren kişilere göre karşılaştırma yapıldı. Babaanne, anneanne gibi aile üyeleri bakıcı grubuna alındı. Olguların 71'ine (%71)

anneleri bakıyordu. D vitamini düzeyi kreş grubunda en düşük düzeyde bulundu, bu grup diğer gruplardan anlamlı farklılık göstermektedir (p=0.009), (Tablo 21).

Tablo 21: Çalışmaya katılan olguların bakım verene göre karşılaştırılması.

	Anne (n:71)	Bakıcı (n:13)	Kreş (n:16)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	27,9±11,8	31,8±7,8	18,9±14,9	***0,009***
ALP (U/L)	213,5±73,3	186,5±55,9	214,2±94,9	0,712
Ca (mg/dl)	9,9±0,7	9,8±0,7	9,9±0,8	0,874
P (mg/dl)	4,9±0,8	5,2±1,3	4,9±0,6	0,521

Yerleşim yerlerine göre il merkezi, ilçe ve köyde yaşayan olgular değerlendirildi. Olguların D vitamini, Ca, P, ALP düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışmaya katılan olguların yerleşim yerlerine göre karşılaştırılması.

	Köy (n:25)	İlçe (n:26)	İl (n:49)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	25,1±14,7	24,5±9,5	29,2±12,3	0,205
ALP (U/L)	206,2±96,3	214,7±74,3	212,9±62,8	0,934
Ca (mg/dl)	9,8±0,8	9,9±0,5	10,0±0,7	0,641
P (mg/dl)	5,0±0,6	4,7±0,5	5,0±1,0	0,440

Kardeş sayısına göre değerlendirildiğinde tek çocuk olanlar, bir kardeşi olanlar ve iki ve daha çok kardeşi olanlar şeklinde gruplandırıldı. Kardeş sayısına göre serum vitamin D düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü. İstatiksel olarak farklı olmamakla birlikte kardeş sayısı arttıkça serum vitamin D düzeylerinin azaldığı görüldü (Tablo 23).

Tablo 23: Çalışmaya katılan olguların kardeş sayılarına göre karşılaştırılması.

	Tek Çocuk (n:28)	Bir kardeşi olan (n:42)	İki veya daha fazla kardeşi olan (n:30)	p
D vitamini düzeyi (ng/ml)	30,4±13,1	26,5±11	24,3±13,2	0,166
ALP (U/L)	207,2±52,4	206,1±73,9	219,2±94,5	0,808
Ca (mg/dl)	10,1±0,7	9,8±0,7	9,9±0,6	0,315
P (mg/dl)	5,1±0,6	4,8±1,1	4,9±0,6	0,385

5. TARTIŞMA

Vitamin D barsaklardan kalsiyum emilimi için esansiyel bir prohormondur. Vitamin D eksikliği büyümekte olan çocuklarda rikets, ergenlerde ve yetişkinlerde osteomalazi ile ilişkilidir. Rikets büyümekte olan kemik ve kıkırdaktaki mineralizasyon bozukluğudur (8). Çok az besin doğal olarak D vitamini içermektedir ve çoğunlukla D vitamini katkılı gıdalar da çocukların ve erişkinlerin Vitamin D ihtiyacını karşılamakta yetersiz kalmaktadır. Vitamin D eksikliği ayrıca bir çok kanser riskinde artma, otoimmun hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (1). Vitamin D nin insanlar için ana kaynağı güneş ışınlarıdır. UVB ışınlarının yeryüzüne ulaşmasını azaltan nedenler veya UVB ışınlarının cilt ile temasını etkileyen faktörler deriden D vitamini sentezini engeller (1).

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği ve buna bağlı rikets önemli bir halk sağlığı sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemiz, D vitamini destek programı bakımından önemli mesafeler almış olmasına rağmen D vitamini yetersizliği, bir halk sağlığı sorunu haline gelme potansiyeli taşımaktadır (3). Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılından itibaren başlattığı bebeklere ilk bir yıl D vitamini desteği projesi sonrası,1998 yılında Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada % 6,09 bulunan D vitamini eksikliğine bağlı rikets sıklığı, 2007 yılında aynı bölgede yapılan araştırmada %1'in altında olarak saptanmıştır (51). Bu durum D vitamini eksikliğine bağlı riketsin halen ülkemiz çocuklarının önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekle beraber önemli ölçüde azaldığına işaret etmektedir.

Ülkemizde besinlerde D vitamini katkısı henüz yaygınlaşmamıştır. Doğal olarak yüksek miktarda D vitamini içeren yiyeceklerin de (japon mantarı, karides, riga balığı vb.) yemek kültürümüzde çok fazla yeri olmaması, diğer D vitamini içeren yiyeceklerden ise günlük ihtiyacı karşılamak için çok fazla (bir yumurta sarısı 20–25 IU D vitamini içerir) (8), miktarda tüketilmesi gerekmesi, D vitamini ihtiyacının karşılanması için insanları güneşe bağımlı kılmaktadır.

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine

neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım–Mart) 35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Örnek, olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada provitamin D nin, pre vitamin D ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekim'de Provitamin D3'ün ancak %4'ünün previtamin D3'e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Bu durum özellikle nutrisyonel riketsin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır (52).

Literatürde kış aylarında D vitamini düzeylerinin düşük seviyelerde olduğunu ispat eden birçok çalışma vardır. Çalışmamız, çalışma yapılan bölgede sıcaklıkların 25 C üzerinde olduğu ve güneşlenme süresinin en yüksek olduğu üç ay (Haziran, Temmuz, Ağustos) seçilerek yapılmıştır. Soğuk günleri evlerinde geçiren çocukların sıcak günlerde güneşten yeterince yararlanıp yararlanmadıkları göz önüne alınmak istenmiştir.

Specker ve arkadaşları tarafından 6 ayın altındaki 61 bebeğin 11 ng/ml'in üzerinde 25OHD sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği, annelerin D vitamini düzeyleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Buna göre D vitamini düzeyi 35ng/ml'nin altında olan annelerin bebekleri; üzerlerinde yalnızca bez varken 10-30 dakika /hafta, sadece baş açıkken 30dk-2saat/hafta güneşlenmeleri optimal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bu çalışmada annelerin D vitamini düzeyleri normal ise sadece bez varken 10 dakika, sadece baş açıkken 30 dakika süre ile güneşlenmeleri normal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur (53).

Çalışmamızda 12–36 ay arası çocukların ortalama güneş ışığına maruz kalma süreleri 37–83 ay arası çocuklardan anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,36). Bu yaş grubu (12–36 ay) anne bakımına daha bağımlı olduğu için annelerinin güneşlenme süreleri ile benzerlik gösterebileceği düşünüldü. Akyıldızlar'ın (54) Gebze'de 15 yaş üzeri sağlıklı ve semptomsuz 30 anne ve 30 kızı, toplam 60 kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada; anneler grubu tamamen örtülü kadınlardan oluşurken, kızlar grubu tüm vücudu güneşe maruz kalabilen veya fazla güneş görebilecek

şekilde giyinen kadınlardan oluşmaktaydı. Genel olarak katılımcılar en fazla hafta sonu güneşe maruz kalmaktaydılar. Anneler grubunun güneşe maruz kalma süresi 2,2 saat iken, kızlar grubunun güneşe maruz kalma süresi ortalama 2,4 saat bulunmuştu. Bizim çalışma grubumuzda çocukların ortalama gündüz saatlerinde güneşte kalma süreleri 2,4 saat olarak bulundu. Gündüz dışarıda vakit geçiren çocukların % 68,4'ü bir saatten fazla kalıyordu. Bir saatten fazla güneş ışığına maruz kalanlar ile bir saatten az kalanlar kıyaslandığında aralarında D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamadı (27,6±11,2 ng/ml, 26,3±14,9 ng/ml, p=0,633). İki çocuğun hiç güneş ışığı almak için dışarı çıkarılmadığı öğrenildi, bu iki çocuğun kronik nörolojik hastalıkları vardı ve yatağa bağımlıydılar.

Çalışmamızda kronik hastalığı olan çocukların olmayanlara göre daha az güneş ışığına maruz kaldıkları görüldü (p=0,019). Serum vitamin D düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark yoktu (kronik hastalığı olanlarda 29,5±16,2 ng/ml, olmayanlarda 25,6±9,6 ng/ml, p=0,201). Aileler dışarıdan başka hastalık kapabileceklerini düşünerek veya sosyal çekinceleri nedeni ile kronik hastalıkları olan çocuklarını dışarı çıkartmak istemiyor olabilirler. Holmlund-Suila ve arkadaşlarının 1351 kronik hastalığı olan çocuk ile 2007–2010 yıllar arasında Finlandiya' da yaptıkları çalışmada 6 yaşından küçük çocukların D vitamini düzeylerinin mevsimsel farklılık göstermediği bulunmuştur. Kronik hastalığı olan çocukların güneş ışığına, sağlıklı çocuklar kadar maruz kalmadıkları için olguların vitamin D düzeylerinin mevsimsel değişiklik göstermediği çalışmacılar tarafından savunulmuştur (55).

Çocukların güneşten zarar görmeyecek şekilde açık alanlarda vakit geçirmeleri D vitamini düzeyleri açısından faydalı olacaktır. Çocuklara bakım veren anne, bakıcı, öğretmenler gibi kişilerin bu konuya dikkatleri çekilmelidir. Toplu bakım verilen kreş ve benzeri yerlerde gündüz vaktini geçiren çocukların D vitamini düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,009). Bu bulguları destekler şekilde; Zhu ve arkadaşlarının Mart 2008- Şubat 2011 tarihleri arasında Çin'de yaptığı 1 ay ile 16 yaş arası 6008 çocuğun katıldığı bir araştırmada 6–11 yaş arası okul çocuklarının D vitamini düzeyleri okul öncesi çocuklara göre daha düşük bulunmuştur (56). İsrail'de yapılan bir çalışmada ise 1,5–6 yaş arası 247

çocuk değerlendirilmiş ve tam gün kreşe giden çocukların D vitamini düzeyleri, yarım gün kreşe gidenlerden ve evde bakılanlardan daha yüksek bulunmuştur (57).

Ülkemizde ve Dünya'da D vitamini eksikliği nedenleri, sıklığı ve getirdiklerini saptamak amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda ortalama D vitamini düzeyi 27 ng/ml bulunmuş olup rikets hastası saptanmamıştır. Şiddetli D vitamini eksikliği %6, D vitamini eksikliği %17, D vitamini yetersizliği %6 bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalara benzerdir (Tablo 24).

Tablo 24: D vitamini eksikliği ve yetersizliği ile yapılmış çeşitli çalışma sonuçları.

Yazar/yıl	Ülke	Grup bilgileri	Mevsim	Ortalama 25 OH D	Yetersizlik (<20 ng/ml)	Eksiklik (< 15 ng/ml)
Karagüzel G. 2011 (58)	Türkiye Zonguldak	11-18 yaş (746 kız, erkek)	İlkbahar	11,1± 5,6 ng/ml	-	-
			Sonbahar	16,5±8,6 ng/ml		
Ölmez D. 2006 (59)	Türkiye İzmir (İkinci İnönü, Ilıca)	14-18 yaş (64 kız)	Yaz sonu (İkinci İnönü)	51±22 nmol/L	%25	-
			Kış sonu (İkinci İnönü)	34±15 nmol/L	%59,4	
Hatun S. 2005 (60)	Türkiye Kocaeli	13-17 yaş (89 kız, kentsel, kırsal, örtülü giyinen)	Nisan	11.27±5.02 (örtülü giyinenler)	%43.8 (25-50 nmol/L)	%21.3 (<25 nmol/L)
Akman AÖ. 2009 (61)	Türkiye Ankara	1-16 yaş (849 kız, erkek)	Nisan, Mayıs	37, 99 ± 17,4 ng/ml	-	%8 (<20 ng/ml)
Özmen BÖ. 2010 (62)	Türkiye Van	0-18 yaş (1237 kız, erkek)	Ocak-Aralık	29,44±25,41 ng/ml	%15.8	%22.3
Saliba W. 2012 (63)	İsrail	0-19 yaş (kız, erkek)	Kış sonu	47±23 nmol/L	-	-
			Yaz sonu	56±24 nmol/L		
Lapatsanis D. 2005 (64)	Yunanistan	3-18 yaş (178 kız, erkek)	Yaz, kış	46,25±3,25 nmol/L	-	-
Bizim Çalışmamız 2014	Türkiye Düzce	12- 83 ay (100 kız-erkek)	Yaz Haziran-Ağustos	27,0 ±12,4 ng/ml	%23	%17

Annenin serum vitamin D düzeyleri yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde D vitamini eksikliği için önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Andıran ve arkadaşları 1999 yılında Ankara'da yaptıkları çalışma sonucunda yenidoğan döneminde nutrisyonel rikets için en önemli ilk 4 risk faktörünü sırasıyla; maternal serum D vitamini düzeyinin 10 mg/dl'nin altında olması, örtülü giyim, eğitimsiz anne olma ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü şeklinde sıralamışlardır (65).

Anne ve bebeğin serum D vitamini seviyeleri doğumdan sonraki 8 haftaya kadar korale seyreder. Aynı şekilde anne sütündeki D vitamini oranı da annenin D vitamini düzeyleri ile doğru orantılıdır. (53). Sadece anne sütü ile beslenen, güneş ışığı almayan çocuklar günde sadece 11–38 IU D vitamini almış olurlar (8). Ayrıca bebek çoğu zaman anneye bağımlı olduğu için annenin güneşlenme süresi dolaylı olarak bebeğin güneşlenme süresini de etkiler.

Çalışmamızda sadece anne sütü ile beslenmiş olan çocukların, mama veya anne sütü ve mama ile beslenenlerden daha düşük D vitamini düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (21,7±10,3 ng/ml ile 31,6±12,3 ng/ml). Olguların anne sütü alma süreleri ortalama 13,0±8,8 aydır. Çalışma grubu daraltılıp 12–36 ay yaş grubu olgular anne sütü ile beslenme ve serum D vitamini düzeyleri açısından kıyaslandığında sadece anne sütü ile beslenmiş olanların serum vitamin D düzeyinin anlamlı olarak daha düşük bulunduğu görülmüştür. Birçok çalışma ve kılavuzda (65–67) belirtildiği gibi sadece anne sütü ile beslenme D vitamini eksikliği için risk faktörüdür ve özellikle sadece anne sütü ile beslenen süt çocuklarının D vitamini takviyesi almaya ihtiyaçları vardır.

Rikets gelişmesi için riskli yaş grubu 4 ay– 3 yaş (52) olarak görülse de, son zamanlarda yapılan birçok çalışmada yaş büyüdükçe serum vitamin D düzeylerinin azaldığı görülmüştür (56, 57, 66, 68). Birleşik krallıkta yapılan bir çalışmada serum vitamin D düzeyi 50 nmol/L (20 ng/ml) altında bulunan çocukların, %20 si 1,5–4 yaş arası, %25 i 5–10 yaş arası çocuklar ve %40–50 si 11–18 yaş arası adölesanlardı (69). Çalışmamızda 12–36 ay arası çocuklarda serum D vitamini düzeylerinin 31,5±10,6 ng/dl, 37–83 aylık çocuklarda 24,9±12,6 ng/dl olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,013). Sadece süt çocukluğunda

değil tüm yaş gruplarında uygun güneş ışığı görmeyen çocuklara ve hatta yetişkinlere D vitamini desteği yapılması gerekmektedir. Amerikan Pediatri Akademisinin önerilerine göre sadece anne sütü ile beslensin beslenmesin tüm bebekler, mama ile beslenen ancak günlük mama tüketimi 1 litreden az olan tüm çocuklar günlük 400IU D vitamini desteği almalıdır. Adölesan dönemi dâhil 400 IU D vitamini desteğine devam edilmelidir. Prematüre bebekler, koyu cilt rengi olan bebek ve çocuklar, yüksek rakımlarda yaşayanlar D vitamini eksikliği açısından risklidir ve özellikle kış aylarında daha fazla miktarda D vitamini desteği yapılmalıdır. Bunlara günde 800IU D vitamini verilmelidir (8, 67).

Tablo 25: On üç Avrupa ve Kuzey Amerika ülkesinden değişik yaş grupları için önerilen günlük Vitamin D desteği dozları (66).

Yıl	Ülke	3 ay	9 ay	5 yaş	10 yaş	15 yaş	Yetişkin
2004	Almanya, Avusturya, İsviçre	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)
2009	Belçika	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	10-15 mcg (400-600IU)	10-15 mcg (400-600IU)
2007	İspanya	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)
2001	Fransa	20-25 mcg (800-1000IU)	20-25 mcg (800-1000IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)
1996	İtalya	10 mcg (400IU)	17,5 mcg (700IU)	5 mcg (200IU)	5 mcg (200IU)	7,5 mcg (300IU)	5 mcg (200IU)
2004	Danimarka, Finlandiya, İsveç	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	7,5 mcg (300IU)	7,5 mcg (300IU)	7,5 mcg (300IU)	7,5 mcg (300IU)
1991	Birleşik Krallık	8,5 mcg (340IU)	7 mcg (280IU)	0*	0*	0*	0*
2010	Kanada	10 mcg (400IU)	10 mcg (400IU)	15 mcg (600IU)	15 mcg (600IU)	15 mcg (600IU)	15 mcg (600IU)

* UVB ışınlarına maruz kalmıyorlarsa 10 mcg/gün. (1 mcg=40 IU)

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında başlatılan, yaşamın ilk günlerinden itibaren bebeklere 1 yıl boyunca günde 400IU D vitamini (3 damla Devit-3 Damla* (*Deva Holding A.Ş., Türkiye)) desteği aile hekimlikleri aracılığıyla yürütülmektedir. Çalışmamızda D vitamini damlası kullanmış olanlar 94 (%94), 12 ay boyunca 400IU/gün D vitamini damlası düzenli kullananlar 36 kişiydi (%38,3). Altı çocuğa hiç ağızdan D vitamini preparatı verilmediği görüldü. Olguların ağızdan D vitamini damlası kullanma süresi ortalama 10,6±4,9 aydı. Olguların %10,6'sı 12

aydan sonra D vitamini kullanmaya devam etmişti. Mutlu ve arkadaşlarının (25) Kocaeli'nde 2010 yılında, yaşları 84 gün ile 554 gün arasında değişen 85 sağlıklı bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada 400IU/gün D vitamini kullanma oranının %90 olduğu, %70 inin düzenli kullandığı, 12 ayını geçmiş halen D vitamini desteği alanların oranının %20 olduğu bulunmuştur. Kayseri'de Özcan'ın 2012'de yaptığı bir çalışmaya da 316 hasta ve sağlıklı 3–36 ay arası bebek ve çocuklar alınmış; günlük D vitamini kullanımı sorgulandığında çalışmaya alınan bebek ve çocukların 304' ünde (% 96,2) D vitamini kullanma hikâyesi varken, 12'sinde (% 3,8) olmadığı saptanmıştır. (70). Bizim çalışma yaptığımız grupta bu çalışmalarla kıyaslandığında oral D vitamini kullanmaya başlayanların oranı benzer bulunurken, oral D vitamininin düzenli kullanım oranının düşük olduğunu gördük.

Çalışma grubumuzda ortalama bir günde verilen damla 3,7±1,3 damlaydı. Bu değer Sağlık Bakanlığınca önerilen değerin üzerindeydi. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da 12–36 ay arası çocukların günde aldığı oral D vitamini damla (4,1±1,4) sayısı, 37–83 ay arası çocukların almış oldukları damla (3,5±1,3) sayısından fazlaydı (p=0,53). Bu durum bize ailelerin belki doktorlarının önerileriyle, belki de sosyal ortamlardan edindikleri duyumlarla, çocuklarına daha yüksek dozda oral D vitamini verme eğiliminde olduklarını düşündürdü. Hekimler tarafından oral D vitamininin uygun dozda ve şekilde kullanılması konusunda özellikle annelerin yeterince bilgilendirilmesi gerekmektedir. Gerektiğinde doz değişikliklerinin hekimlerce yapılaması, aileler tarafından erken diş çıkarma, erken yürümenin sağlanması gibi yanlış amaçlar ile endikasyon dışında ve yüksek dozda D vitamini takviyesi verilmemesi konusunda toplum bilinçlendirilmelidir. Çocuğa bakım veren kişilerin oral D vitamini dozlarını ayarlamada hata yapmamaları da D vitamini zehirlenmelerinden korunmak için önemlidir. Çalışmamızda intoksikasyon sınırında D vitamini düzeyi tespit edilmedi (bulunan en yüksek D vitamini değeri 70 ng/ml).

Çalışmamızda Ca ve fosfor değerleri de 12–36 ay yaş grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,004, p=0,020). Yaşa göre bu değerlerin farklı olması beklenen bir durumdur. Serum fosfat düzeyi; besinlerle alım, barsaktan emilim, boşaltım ve böbrek tubuler geri-emilim mekanizmaları ile düzenlenir; yaş, cinsiyet, büyüme hızı, diyet ve serum kalsiyum düzeyleri ile değişir. Serum kalsiyum

düzeyleri de kan pH'sı, serum sodyum ve albumin düzeyleri, besinler ile alım, emilim, kemik turnoverı ve yaş gibi faktörlerden etkilenir. (11).

Annelerin eğitim ve sosyoekonomik düzeylerinin çocukların D vitamini düzeylerini nasıl etkilediği yönünde birkaç değişik sonuca varılmıştır. Ülkemizde yapılmış birçok çalışmada ailenin sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasının çocukların serum D vitamini düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (51, 65). Akman'ın 2009 yılında Ankara bölgesinde yaptığı çalışmada (61) ise sosyoekonomik düzeyler arasındaki farklılığın serum D vitamini düzeylerine yansımadığı görülmüştür. Andıran ve arkadaşlarının 1999 yılında Ankara'da yaptıkları çalışmada nutrisyonel rikets için annenin eğitimsiz olması önemli bir risk faktörü sayılmıştır (65). Ergur AT ve ark. (71) Ankara'da 2003–2005 yılları arasında doğum sonrası D vitamini düzeylerini incelemişler ve annelerin eğitim durumu ile çocukların D vitamini düzeyi arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Buğrul'un 2010 yılında İstanbul'da yaptığı araştırmada da annelerin eğitim durumları ile kendi serum D vitamini düzeyleri ve bebeklerinin serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (72). İsrail'de Ekim 2009-Kasım 2010 yılları arasında yapılan 247 katılımcılı çalışmada benzer şekilde anne eğitim durumu ile çocuklarının serum vitamin D düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır (57). Bizim çalışmamızda annelerin %37 si lise ve üzeri okul mezunuydu. Bu gruptaki annelerin çocuklarının D vitamini düzeyleri (29,3±10,4ng/ml) diğer gruplara göre yüksek bulunsa da aralarında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,311). Çalışmamızda annelerin eğitim düzeyi ile çocukların serum vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Çocukların yerleşim yerlerinin serum D vitamini düzeyleri açısından farklılık oluşturup oluşturmayacağı incelendiğinde çalışmamızda; köy, ilçe ile il merkezinde yerleşmiş olmak karşılaştırılmış ve istatiksel olarak farklılık bulunmamıştır (p=0,205). Düzce ilinin büyük bir şehir olmaması, ilçelerinin il merkezine yakın olması bu sonuçta etkili olabilir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda kentsel ve kırsal kesimlerde serum vitamin D seviyeleri farklı bulunmuştur (58, 59). Bir çalışmada Ankara Merkez ve Gölbaşı ilçeleri arasında karşılaştırma yapılmış ve bu

bölgelerdeki çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (61).

Çalışmamızdaki çocukların %46'sı ilk çocuktu. %72 sinin 1 veya daha çok kardeşi vardı. Kardeş sayısı ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Korchia ve arkadaşlarının Ekim 2009- Kasım 2010 tarihleri arasında Kudüs'te yaptığı çalışmada ailedeki çocuk sayısı arttıkça serum vitamin D düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (57).

Obezite ve D vitamini eksikliği ayrı ayrı hemen hemen tüm toplumlarda sık görülen bir durumdur, bu birlikteliğin bir kısmı rastlantısal dahi olabilir (73). Vücut yağ kitlesinin artması ile serum vitamin D arasındaki ilişki, karmaşık ve tartışmalıdır. Hangisinin hangisine neden olduğu ve bunu nasıl sağladığı konusu açık değildir (74). Yapılan çalışmaların büyük kısmında Vucut kitle indeksi (VKİ) ile serum D vitamini düzeyleri arasında ters orantı saptanmıştır (26, 55, 67) Çalışmamızda katılımcıların vücut kitle indeksleri hesaplanarak, Türk çocukları için geliştirilen (49) persentil değerlerine göre gruplandırılmıştır. 5 persentil altı (n=9) zayıf, 5–85 persentil arası (n=74) normal kilolu, 85–95 persentil arası (n=11) fazla kilolu, 95 persentil üzeri (n=6) obez olarak kabul edilmiştir. Serum D vitamini düzeyleri VKİ persentili 5 persentil altında olan grupta, diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,001$) ve ortalama serum D vitamini değeri 15,8±11,2 ng/ml bulunmuş olup, D vitamini yetersizliği düzeyindedir. Bu çocuklardan sadece bir tanesinin kronik hastalıkları vardı; boy kısalığı ve hipotiroidi tanılarıyla takipliydi, büyüme hormonu ve tiroid hormon replasmanı alıyordu. Diğerlerinin bilinen bir hastalığı yoktu. Ca, P, ALP düzeylerinde tüm gruplar arasında farklılık yoktu. Ca ve fosfor düzeylerinin normal olması ve gruplar arasında farklılık göstermemesi zayıf olan çocukların malnutrisyonlu olmadıklarını düşündürdü. Literatürde VKİ ile serum D vitamini düzeyleri arasında ilişki bulunmadığını gösteren yurt içi (75), ve yurtdışı (76) yayınlar da olmasına rağmen biz literatür taramalarımızda sadece zayıflık (VKİ <5p) ile D vitamini eksikliği ilişkisini gösteren yayınlara rastlamadık. Bu durum çalışmamızda zayıf olan çocuk sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ülkemizde rikets sıklığının azalmasına karşın D vitamini yetersizliği ve bununla ilişkili diğer durumlar ileride bizleri yeni sağlık sorunları ile karşı karşıya

bırakabilir. Yaptığımız çalışmada ve literatürde diğer birçok çalışmada görüldüğü gibi çocukların yaşları büyüdükçe serum D vitamini düzeyleri azalmaktadır. Ön planda; güneş ışınlarından yeterince yararlanılamayan kış aylarında, yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlar, kronik hastalığı olanlar, antikonvulzan, steroid gibi ilaç kullanımı olanlar, örtülü giyinenler, koyu cilt rengine sahip olan çocuklar olmak üzere tüm çocuklara ve bebeklere günde en az 400IU D vitamini desteğine devam edilmelidir. Adölesan dönemde de bu desteğin devam ettirilmesi olumlu sonuçlar doğuracaktır. D vitamini ile ilişkili bilinen veya henüz net anlaşılamamış patolojik süreçlerin önlenmesi için kesin bir serum D vitamini düzeyi henüz belirtilemese de, sağlıklı nesiller için D vitamini düzeylerinin düşük olmaması gerekmektedir.

Özellikle annelerin bu konuda eğitilmeleri çok önemlidir. Tek başlarına açık havada bulunamayan küçük çocuklar çoğu zaman anneleri ile birlikte güneş ışınlarına maruz kalmaktadırlar. Bu zamanların güneş ışığı altında verimli geçirilmesi hem anne, hem de çocuğun sağlığına olumlu katkıda bulunacaktır. Özellikle kronik hastalığı olan çocukların aileleri çocuklarının uygun şekilde açık havada güneşlenmelerinin onlara fayda sağlayacağı konusunda bilinçlendirilmeli ve aileler bu konuda desteklenmelidir. Toplu olarak kapalı alanlarda gündüz bakımı alan çocukların güneşlenme sürelerinin ve şekillerinin, yaşadıkları coğrafyaya göre maksimum verim alınması için doğru bir şekilde ayarlanması önemlidir.

Yapılan bu çalışma tüm Türkiye'yi temsil etmemektedir ancak vitamin D yetersizliği açısından ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın 12–83 aylık çocuklarda yapılmış olması bu popülasyonun D vitamini yetersizliği açısından değerlendirilmesi için önemlidir. Yaz aylarında yapılmış olan çalışmamızın çocukların güneş ışınlarından yeterince faydalanıp faydalanmadıklarını anlamak için yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği ülkemizde hala önemini sürdürmektedir. Yaz aylarında yapılan bu çalışmada çocuklarda D vitamini yetersizlik ve eksikliği (<20 ng/ml) oranının %23'lerde olması endişe vericidir. Ülkemizde bebeklere yapılan D vitamini takviyesinin yanında gebeler için de başlatılan D vitamini destek programı ile annelerin ve anne adaylarının dikkatinin D vitamininin faydalarına ve gerekliliğine çekilebilmesi yeni nesiller için faydalı olacaktır.

Sonuç olarak ülkemizde çocuk yaş grubu ve adölesanlarda D vitamini eksikliği konusunda geniş serilerde araştırmalar yapılması; D vitamini eksikliği için risk faktörlerinin belirlenmesi ve D vitamini eksikliğinde oluşacak tehlikelerin önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 12 ayını doldurmuş, 84 ayını doldurmamış 100 çocuk dâhil edilmiştir. Ortalama yaş 50,5 aydır. %31'i 12–36 ay, %69'u 37–83 ay arasındadır.
2. Çalışmaya alınan çocukların 42'si (%42) kız, 58'i (%58) erkekti. Kız ve erkeklerin D vitamini, Ca, P, ALP düzeyleri, kronik hastalık, D vitamini kullanma süreleri, güneş ışığına maruz kalma süreleri, arasında anlamlı farklılık yoktu.
3. 100 olguda bakılan D vitamini düzeyi ortalama 27,0 ±12,4 ng/ml'dir. Şiddetli D vitamini eksikliği %6, D vitamini eksikliği % 17, D vitamini yetersizliği %6 olguda saptanmıştır. Toplamda D vitamini değeri <20 ng/ml olan olgular tüm olguların %23'üdür.
4. Olguların %35'inin kronik bir veya daha fazla hastalığı vardı. Kronik hastalığı olanlar ile olmayanların D vitamini, Ca, P, ALP düzeyleri, D vitamini kullanma süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Kronik hastalığı olanların güneş ışığına maruz kalma sürelerinde kronik hastalığı olmayan gruba göre anlamlı düşüklük vardı.
5. Ortalama anne sütü alma süreleri 13±8,8 aydı. Olguların %95'inde anne sütü alma öyküsü vardı. Anne sütü alanların almayan olgulara göre D vitamini düzeyleri daha düşüktü.
6. Gündüz bakım aldıkları kişilere göre anne, bakıcı, kreş olarak 3 grupta inceleme yapıldığında kreşte (kreş, anaokulu, okul) bakım görenlerin D vitamini düzeylerinin diğer gruplardan anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ve kreş grubunun D vitamini ortalaması D vitamini yetersizliği sınırındaydı (18,9±14,9 ng/ml).
7. 12–36 ay arası çocuklarda D vitamini düzeylerinin 31,5±10,6 ng/dl, 37–83 aylık çocuklarda 24,9±12,6 ng/dl olduğu görülmüş ve 37–83 ay yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulunmuştur.
8. Çalışmamızda 12–36 ay arası çocukların ortalama güneş ışığına maruz kalma süreleri (1,9±1,5 saat) 37–83 ay arası çocuklardan (2,6±1,5 saat) istatiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Ortalama gündüz saatlerinde açık havada kalma süresi 2,4±1,5 saat olarak bulunmuştur.

Gündüz dışarıda vakit geçiren çocukların %68,4‘ü bir saatten fazla kalıyordu.

9. VKİ’lerine göre kıyaslandığında serum D vitamini düzeyi VKİ persentili 5 p altında olan grupta diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuş ve ortalama değeri 15,8±11,2 ng/ml ile D vitamini yetersizliği düzeyindedir.

10. Rikets ve D vitamini hipervitaminozu olan olguya rastlanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;87(suppl):1080S-6S.

2. Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. J Cell Biochem 2003;88:296-307

3. Hatun S, Bereket A, Çalıkoglu AS, Ozkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-241

4. Holick MF. Vitamin D deficiency medical progress. The New England Journal Of Medicine 2007;357(3):266

5. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008; 6(1): 23-31

6. Holick MF. High prevelance of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81:353-73

7. Atay Z, Bereket A. Vitamin D ve güncel öneriler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci2012;8(2):9-12.

8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. vitaminD deficiency in children and its management review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008; 122(2): 398-41

9. Ozsoylu S. Kolekalsiferol vitamin (D) mi? Prohormon mu? Nemenklatür değişmeli mi? Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):1-3

10. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.

11. Cesur Y, Özkan B, Orbak Z, Döneray Z. Kalsiyum-fosfor metabolizması ve vitamin D ile ilişkili hastalıklar. Temel Çocuk Endokrinolojisi (Ed. Cinaz P, Darendeliler F, Akıncı A. ve ark.) İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2013; ss: 541-629

12. Ozkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:99-119

13. Holick M, Mclaughin JA, Doppelt SH. The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. Science.,1981;211:590-593

14. Cantorna MT. Vitamin D and its role in imunology: multipl sclerosis, and inflammatory bowel disease. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2006;92: 62-4.

15. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr. 2005:135: 2739S-48S

16. Boullion R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D nad human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Reviews. 2008 (11): 1-103.

17. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal Health. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;381-400

18. Hatun S. D vitamini eksikliği ve önlenmesi: Türkiye deneyimi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):4-8

19. Thandrayen K, Pettifor JM Maternal vitaminD status: implications fort he devolopment of infantile nutritional rikets. Endocrinol MetB Clin North Am 2010;39(2):303-20

20. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? Proc Nutr Soc 2012;71(1):38-45

21. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. Am J Clin Nutr 2008;88(2):520S-528S.

22. Sıklar Z, Berberoğlu M. Maternel D vitamini eksikliği. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):13-17

23. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24(4):527-39

24. Gebelere D Vitamini Destek Programı. (n.d.). Retrieved February 10, 2015, from http://www.sb.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html

25. Yesiltepe Mutlu G ve ark. Prevention of vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. Int J Pediatr Endocrinol 2011;2011(1):4

26. Gordon CM et al. Prevalence of vitamin d deficiency among healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004 Jun;158(6):531-7.

27. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr 1992; 120: 733-739.

28. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842-856.

29. American Academy of Pediatrics. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. Pediatrics 1999; 104:1152–1157.

30. Rauch F, Kirkland JL. Overwiew of rickets in children. February 5, 2015, from http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children.

31. Misra M. Vitamin D insuffficiency and deficiency in children and adolesents. Retrieved February 5, 2015, from http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents

32. Heird WC. Vitamin eksiklikleri ve fazlalıkları. Nelson Pediatri 17. Ed. Saunders; Philadelphia (T. Akçay Çev. Ed.) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2008. ss: 177-189.

33. Carpenter T. Overview of rikets in children, Retrieved March 8, 2015, from http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children

34.Cesur Y. Nutrisyonel rikets. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8 (2):33-41

35. Chesney RW. Metabolik kemik hastalıkları. Nelson Pediatri 17. Ed. Saunders; Philadelphia (T. Akçay Çev. Ed.) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2008 ss: 2342

36. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab. January 2009, 94(1):26–34

37. Kolek OI, Hines ER, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final linkin a renal-gastrointestinal skeletal axis that controls phosphate transport. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 289:G1036–G1042

38. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):645-51.

39. Tan H, Özden Ö. Vitamin D ve multipl skleroz. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):110-3

40. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013 From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. Dermatoendocrinol. 2013 Jun 1;5(3):331-47.

41. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500-1503.

42. Wjst M. The vitamin D slant on allergy. Pediatr Allergy Immunol 2006;17(7):477-83

43. Devereux G. Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr 2007;85(3):853-9

44. Mete E, Akelma Z, Vitamin D: Solunumsal hastalıklar ve astım. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):128-33

45. Düzce İl Çevre Durum Raporu, Retrieved March 27, 2015, from http://www.csb.gov.tr/db/ced/editordosya/duzce_icdr2011.pdf

46. Özcan E. Düzce Ovası ve Çevresinin Sıcaklık Özellikleri. Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, Cilt 24, Sayı1 (2004) 67-80

47. Düzce İl Çevre Durum Raporu, Retrieved April 01, 2015, from http://www.csb.gov.tr/db/ced/editordosya/duzce_icdr2013.pdf

48. 2014 genel nüfus sayım verileri, Türkiye İstatistik Kurumu. Erişim tarihi: 10 Şubat 2015. http://www.webcitation.org/6WFDv6ZEb

49. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14

50. Nicholson JF, Pesce MA. Laboratuar testlerinde referans aralığı ve prosedürler. Nelson Pediatri 17. Ed. Saunders; Philadelphia (T. Akçay Çev. Ed.) İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; ss: 2398-2420.

51. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, Vancelik S, Yildirim ZK, Ozkan A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. Eur J Pediatr 2009 Jan;168(1):95-100.

52. Ozkan B. Rikets. Güncel Pediatri 2007; 5: 34-41

53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. Retrieved March 10, 2015, from www.cdc.gov

54. Akyıldızlar E. Anneler Ve Kızlarının Güneşten Yararlanma Durumları Ve Beslenme Alışkanlıklarının D Vitamini Ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul 2014.

55. Elisa Holmlund-Suila, Panu Koskivirta, Tuula Metso, Sture Andersson, Outi Ma¨kitie, Heli T. Viljakainen. Vitamin D Deficiency in Children with a Chronic Illness– Seasonal and Age-Related Variations in Serum 25- hydroxy Vitamin D Concentrations. PLoS One. 2013 Apr 9;8(4):e60856.

56. Zhu Z. et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. BMC Public Health 2012 12:126

57. Korchia G, Amitai Y, Moshe G, et al. Vitamin D deficiency in children in Jerusalem: the need for updating the recommendation for supplementation. IMAJ 2013; 15: 401-6.

58. Karagüzel G, Dilber B, Değer O, Çan G, Ökten A, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 May;58(5):654-60.

59. Olmez, D, Bober, E, Buyukgebiz A, Cimrin D. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. Acta Paediatrica 2006; 95: 1266–1269.

60. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. J. Nutr. 2005;135(2):218-222

61. Akman AÖ. 1- 16 yaş arası çocuklarda D vitamini düzeyi ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2009.

62. Özmen BÖ. Sağlıklı Çocuk Ve Ergenlerde Serum 25-Oh Vitamin D Düzeyleri Ve D Vitamini Eksikliği Sıklığı. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Van 2011.

63. Saliba W, Rennert HS, Kershenbaum A, Rennert G. Serum 25(OH)D concentrations in sunny Israel. Osteoporos Int. 2012;23(2):687-94

64. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. Calcif Tissue Int. 2005;77(6):348-55.

65. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their Mothers. Nutrition 2002 Jan;18(1): 47–50.

66. Vidailhet M et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. Arch Pediatr. 2012 Mar;19(3):316-28.

67. Carol L. Wagner, MD, Frank R. Greer, MD. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics. 2008 Nov;122(5):1142-52.

68. Ginty F, Cavadini C, Michaud PA, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra GD, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. Eur J Clin Nutr 2004 Sep;58(9):1257-65

69. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):230-5.

70. Ozcan A. 3– 36 Ay Arası Çocuklarda D Vitamini Profilaksisinin Değerlendirilmesi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Kayseri 2012.

71. Ergur AT, Berberoğlu M, Atasoy B, ġıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. J Clin Res Ped Endocrinology 2009; 1(6): 266-269

72. Buğrul F. Süt Çocukluğu Dönemindeki Bebeklerin Annelerine Verilen D Vitamininin Çocuklardaki D Vitaminini Düzeyine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, İstanbul 2011.

73. Aydın M. Vitamin D ve obezite. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2012;8(2):88-90

74. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. Am J Epidemiol. 2012 May 15;175(10):1029-36.

75. Konak M. Adolesan Dönemi Çocuklarda D Vitamini Yetersizliği Ve Etkileyen Faktörler. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Erzurum 2009.

76. Nichols EK, Vitamin D status and associated factors of deficiency among Jordanian children of preschool age. European Journal of Clinical Nutrition (2015) 69, 90–95

8. EKLER

8.1. Ek 1 Anket Formu

D Vitamini Desteği Sonrası Okul Öncesi Çocuklarda Vitamin D Düzeyi Tespiti Anket Çalışması

Anket No:

Tarih:

Dosya numarası:

Çocuğun Adı, Soyadı:

Çocuğun Yaşı:

Çocuğun Cinsiyeti:

Çocuğun kaç kardeşi var:

Kaçıncı çocuk:

Anne Yaşı:

Anne Eğitim Durumu:

Kaç ay anne sütü aldı:

Formül mama kullandı mı? :

Kullandı ise ne kadar süre kullandı:

Çocuğa bakım veren kişi (anne/ bakıcı/kreş..):

Çocuğun kronik bir hastalığı var mı? (ismi):

Çocuğun sürekli kullandığı ilaçları var mı? (isimleri):

Daha önce sürekli ilaç kullanımı gereken bir hastalık geçirdi mi? :

Evet ise hastalığının adı:

Ne kadar süre ile ve hangi ilaçları kullandı:

Çocuğa ne kadar süre ile D vitamini desteği verildi:

Çocuğa ne kadar D vitamini verildi (damla/gün):

Çocuğun ortalama gün ışığına maruz kalma süresi:

Yerleşim yeri:

Boy:

Ağırlık: