



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
YATAN HASTALARIN D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sait AÇIK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz YAKINCI

MALATYA-2017

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu çalışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Üyesi:

Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Çocuk Yoğun Bakım Sorumlu Hekimi

Üye:

Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOĞLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

Üye:

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım dönemde yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. M. Ayşe SELİMOĞLU'na,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile beni yönlendiren, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yol gösteren, saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. M. Cengiz Yakıncı'ya,

Eğitimim sürecinde kendilerinden çok şey öğrendiğim çok değerli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma, yandal uzmanlarına, çalışma ortamını paylaştığım ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Dr. Ahmet Kurt'a, hemşirelere, personellerden temizlikçilere, beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve tıpta uzmanlık öğrenciliğim süresince bana destek olan ve beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim süresince hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, eşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sait AÇIK

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET.....	xi
Çocuk Yoğun Bakımdaki Hastaların D Vitamini Seviyeleri	xi
ABSTRACT.....	xiii
Vitamin D Levels of Pediatric Intensive Care Patients.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D vitamini Tarihçesi	3
2.2. D vitamini Özellikleri.....	5
2.3. D vitamini Kaynağı ve Sentezi.....	6
2.4. D vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörler	8
2.4.1. Etnik ve genetik faktörler.....	8
2.4.2. Yaş	8
2.4.3. Cilt pigmentasyonu	8
2.4.4. Güneş koruyucular	8
2.4.5. Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri.....	9
2.4.6. Dışarıda geçirilen süre.....	9
2.4.7. Giyim	9
2.4.8. Obesite.....	10
2.4.9. Besinlerle yetersiz D vitamini alınması	10
2.4.10. Hava kirliliği.....	10
2.4.11. Metabolik hastalıklar	10
2.5. D vitamini Etki Mekanizması.....	11
2.6. D vitamini Metabolizması	13
2.7. D vitamini Desteği.....	20
2.8. D vitamini Seviyesi	22
2.9. D vitamini Kemik Dokuya Etkileri	25

2.10.	D vitaminin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri	26
2.11.	D vitaminin Antineoplastik Etkileri.....	28
2.12.	D vitaminin Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyonla İlişkisi.....	29
2.13.	D vitaminin Diyabetle İlişkisi.....	29
2.14.	D vitaminin Multiple Skleroz (MS) ile İlişkisi	31
2.15.	D vitaminin Romatolojik Hastalıklarla ilişkisi	32
2.16.	D vitaminin Solunum Yolu Hastalıklarıyla İlişkisi	33
2.17.	D vitaminin İnfeksiyon Hastalıklarıyla İlişkisi.....	33
2.18.	D vitaminin Beyin Üzerine Etkileri	35
2.19.	D vitaminin Mortaliteyle İlişkisi.....	37
2.20.	D vitamini Profilaksisi, Raşitizm Tedavisi ve Yüksek Dozla (<i>stoss therapy</i>) Tedavi	38
2.21.	Çocuk Yoğun Bakımdaki Hastalarda D vitamini Eksikliğinin Önemi....	40
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	45
4.	BULGULAR.....	48
5.	TARTIŞMA	55
6.	SONUÇLAR.....	66
7.	KAYNAKLAR	68

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: 1,25(OH)₂VitD₃'ün sentezini etkileyen faktörler

Tablo-2: Vitamin D metabolitlerinin normal plazma değerleri

Tablo-3: Serum 25(OH)VitD değerlerinin yorumu

Tablo-4: D vitaminin toplumda bilinen etkileri ve ÇYBÜ'deki hastalarda eksikliğinin potansiyel göstergeleri

Tablo-6: D vitamini düzeylerine göre sınıflandırma

Tablo-7: Gruplara göre D vitamini seviyeleri

Tablo-8: Grupların demografik özellikleri ve Ca, P, ALP ve D vitamini seviyeleri

Tablo-9: Yaş gruplarına göre D vitamini seviyeleri

Tablo-10: Farklı ülkelerdeki çalışmalarda D vitamini eksiklikleri

Tablo-11: Farklı ülkelerdeki ÇYBÜ'de yatan hastaların D vitamini eksiklikleri

Tablo-12: ÇYBÜ'de yatan kronik hastalık üzerine akut hastalık eklenen hastaların D vitamini eksiklikleri

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Mevsimsel serum 25(OH)VitD seviyeleri

Şekil 2: D Vitamini kaynakları ve metabolizması

Şekil 3: D vitamini metabolizması

Şekil 4: D vitaminin etki mekanizması

Şekil 5: D vitaminin tüberküloz basilinin öldürülmesine olan etkisi

Şekil-6: Tüm vakalar

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)₂VitD₃ (aktif D vitamini): 1,25 Dihidroksivitamin D

24,25(OH)₂VitD: 24,25 Dihidroksivitamin D

25(OH)VitD: 25 Hidroksivitamin D

25(OH)VitD₂ (=vitamin D₂): 25 Hidroksivitamin D₂ (ergokalsiferol)

25(OH)VitD₃ (=vitamin D₃): 25 Hidroksivitamin D₃ (kolekalsiferol)

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALP: Alkalin fosfataz

ATP: Adenozin trifosfat

Ca: Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi

Cl: Klorür

ÇYBÜ: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

DBP: Vitamin D bağlayıcı protein

DC: Dendritik hücreler

dl: Desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

ECLIA: Electrochemiluminescence immünoassay

IFN- γ : İnterferon-gama

IL: İnterlökin

IU: Uluslar arası ünite

K-W: Kruskal-Wallis testi

L: Litre

mg : Miligram

MHC: Majör histokompatibilite kompleks

ml: Mililitre

mmol: Milimol

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

MS: Multiple Skleroz

MSS: Merkezi sinir sistemi

ng: Nanogram

nmol: Nanomol

OIF: Osteoklastojenezis inhibitör faktör

OPGL: Osteoprotogerin

P: Fosfor

pg: Pikogram

PRISM-III: Pediatrik mortalite risk skoru

Provitamin D2: Ergosterol

Provitamin D3: 7-dehidrokolesterol

PTH: Parathormon

RAAS: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi

RXR: Retinoik asit X reseptörü

T1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

TB: Tüberküloz

T_H1: Yardımcı T hücre-1

T_H2: Yardımcı T hücre-2

TNF: Tümör nekroz faktör

TÖTM: Turgut Özal Tıp Merkezi

U: Ünite

UVB: Ultraviyole B

VDR: Vitamin D reseptörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Çocuk Yoğun Bakımdaki Hastaların D Vitamini Seviyeleri

Amaç: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) yatan hastalarda serum 25-hidroksivitamin D (25-OHVitD) düzeyleri tespit edilerek D vitamini eksikliği saptananlara D vitamini desteği verilmesi; ayrıca ÇYBÜ'deki kronik hastalığı üstüne akut hastalık eklenen hastalarla sadece akut hastalığı olanların D vitamini seviyelerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2015- Haziran 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi ÇYBÜ'ye yatırılan 1 ay-18 yaş aralığındaki 327 hasta (A grubu) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 90 vaka (B grubu) alındı. A grubu, sadece akut hastalığı olan (A1 grubu=125 hasta) ve kronik hastalığı üzerine akut hastalık eklenen (A2 grubu=202 hasta) hastalar olmak üzere ikiye ayrıldı. Tüm vakaların demografik bilgileri, 25-OHVitD, Ca, P ve ALP düzeyleri retrospektif taranarak kaydedildi.

Bulgular: 25-OHVitD seviye ortalamaları sırasıyla A grubunda $20,9 \pm 16,4$ ng/dl; A1 grubunda $25,7 \pm 17,2$ ng/dl; A2 grubunda $17,9 \pm 15,2$ ng/dl; B grubunda $25,9 \pm 14,4$ ng/dl bulundu. D vitamini eksikliği sırasıyla A grubunda %55, A1 grubunda %43,2, A2 grubunda %62,4, B grubunda %40; yetersizliği A grubunda %16, A1 grubunda %17,6, A2 grubunda %14,9, B grubunda %20; yeterliliği A grubunda %29, A1 grubunda %39,2, A2 grubunda %22,8, B grubunda %40 bulundu.

Yaşın artışı ve kronik hastalık varlığı D vitamini düzeyi üzerinde belirleyici faktörlerdi.

Sonuç: Hastaların yaşı arttıkça D vitamini eksikliği görülme sıklığının arttığı görüldü. ÇYBÜ'deki hastalarda ve özellikle de kronik hastalığı olanlarda D vitamini eksikliğini daha sık görüldüğü tespit edildi. ÇYBÜ'de yatan ve ek olarak kronik hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliğini giderilmesinin tedavilerine katkıda bulunabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcük: D vitamini, çocuk yoğun bakım, kronik hastalık

ABSTRACT

Vitamin D Levels of Pediatric Intensive Care Patients

Objective: By measuring serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHVitD) levels of the patients in Pediatric Intensive Care Unit (PICU), vitamin D supplementation is aimed to those who have been determined to have vitamin D deficiency. Furthermore, it is aimed to compare the vitamin D levels of only acute disease patients with acute disease added to the chronic disease in PICU.

Patients and Method: For this study, 327 patients (Group A) aged in the range of 1 month to 18 years, that have been hospitalized in PICU of İnönü University Turgut Özal Medicine Centre from January 2015 to June 2016, and 90 healthy subjects as a control group (Group B) were included. Group A was divided into two; patients with only acute disease (Group A1=125 patients) and patients with acute disease added to the chronic disease (Group A2=202 patients). Demographic information and 25-OHVitD, Ca, P, ALP levels of all cases were recorded retrospectively.

Findings: Mean of the 25-OHVitD level was 20.9 ± 16.4 ng/dl in Group A; 25.7 ± 17.2 ng/dl in Group A1; 17.9 ± 15.2 ng/dl in Group A2 and 25.9 ± 14.4 ng/dl in Group B, respectively. Vitamin D deficiency was 55% in Group A, 43.2% in Group A1, 62.4% in Group A2 and 40% in Group B. In addition, vitamin D insufficiency was 16% in Group A, 17.6% in Group A1, 14.9% in Group A2 and 20% in Group B.

On the other hand, vitamin D sufficiency was 29% in Group A, 39.2% in Group A1, 22.8% in Group A2, and 40% in Group B. The increase of age and presence of chronic illness were the determining factors of vitamin D level.

Conclusion: It has been found that, the incidence of vitamin D deficiency increases in prevalence, as the age of the patients goes up. The patients in PICU, especially those who have chronic illness, were found to have vitamin D deficiency more frequent. It is concluded that elimination of vitamin D deficiency may contribute to the treatment of the disease for the patients in PICU and the children with chronic illness.

Key Words: Vitamin D, pediatric intensive care, chronic disease

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Bir hormon prekürsörü olan D vitaminin esas fonksiyonu paratiroid bezler, böbrekler ve bağırsaklarla etkileşim yoluyla kalsiyum (Ca) homeostazının, kemik oluşumunun ve rezorbsiyonunun düzenlenmesidir. Bununla beraber diğer organlar üzerinde de (immünkompetans, kas fonksiyonları, sinir sistemi gelişimi, insülin hassasiyeti ve mental sağlık) önemli etkileri mevcuttur [1-5].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda genetik, biyokimyasal ve moleküler gelişmelerle D vitaminin immün sistem, epitelyal fonksiyon ve metabolik regülasyonda da görevli olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle akut veya kronik hastalıklarla D vitamini düzeyleri ilişkisine odaklanan çalışmalar hız kazanmıştır [6-15].

D vitamini reseptörlerinin (VDR) insan vücudundaki çoğu doku ve hücrede gösterilmesi, D vitaminin 200'den fazla geni etkilediğinin ve immünmodülasyonda hücre proliferasyonu, apoptozis ve hücre matürasyonu aşamalarında önemli fonksiyonlarının olmasının saptanması nedeniyle D vitaminiyle birçok hastalık arasında ilişki kurulmuş ve D vitaminin kardiyovasküler hastalıklar, kas-iskelet sistemi hastalıkları, immün disfonksiyonda ve bozulmuş glikoz metabolizmasında bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [9].

D vitamini seviyesini en iyi gösteren 25 hidroksivitamin D (25(OH)VitD)'dir [16]. D vitaminin yeterliliğini tanımlayacak kesin düzeyleri net olmamasına rağmen, literatürde genellikle D vitamini eksikliği $25(OH)VitD \leq 20$ ng/ml olarak tanımlanmıştır [17, 18].

Çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) akut ve kronik olmak üzere farklı tanılı hastalar yatırılarak izlenmektedir. ÇYBÜ’de temel hedefler hastanın yatış süresini kısaltmak, komplikasyon gelişimini ve mortaliteyi ise en aza indirmektir. Literatürde çocuk yoğun bakımda takipli olan hastalarda D vitamini eksikliğinin diğer sağlıklı çocuklara ve hastalara göre daha sık olduğu ve bu eksikliğin mortalite dahil prognoza olumsuz etkileri olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, prognoza etkili olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur [18-22]. Rippel ve arkadaşları [18] ÇYBÜ’de yatan hastalarda özellikle de kalp hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliğinin sık olduğunu ancak D vitamini seviyesiyle sağkalım ve ÇYBÜ yatış süresi arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdir fakat kardiyak cerrahi geçiren hastalarda, erken postoperatif dönemde D vitamini seviyesiyle inotrop ihtiyacı arasında güçlü ilişki saptamışlardır. Kumar ve arkadaşları [23] çocuklarda ve ergenlerde D vitamini eksikliğinin, hipertansiyon ve düşük HDL seviyelerini içeren kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Dayre McNally ve arkadaşları [24] ÇYBÜ’ye yatırılan 6 ay-13 yaş arası 326 hasta çocuğun %69’unda D vitamini eksikliği tespit etmişler ve D vitamini eksikliğinin pediatrik mortalite risk skoru (PRISM-III) ve yoğun bakım yatış süresinin uzunluğuyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Madden ve arkadaşları [25] D vitamini eksikliğinin yoğun bakımda yatan çocuklarda daha yüksek oranda görüldüğünü tespit etmişler ayrıca D vitamini düzeyinin belirlenmesi ve etkili replasman tedavi stratejilerinin uygulanması gerektiği belirtmişlerdir.

Bu çalışmada amacımız, çocuk yoğun bakımda yatan hastaların D vitamini düzeylerini araştırmak ve D vitamin düzeylerindeki düşüklüğün kronik hastalığı olanlarda diğer akut hastalığı olanlara göre daha sık olduğunu göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D vitaminin Tarihçesi

Çocuklardaki kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus ve Bergamalı Galen'dir. Ayrıca antik Roma döneminde kemik hastalıklarından korunmak için güneş altında dinlenme de önerilirdi [26].

XVII. yüzyılda raşitizm, İngiltere'de evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin ailelerin çocuklarında görüldüğü için bu hastalığa 'İngiliz hastalığı' deniyordu. Raşitizm konusunda kapsamlı bilgi içeren ilk kitap Glisson'un 'de Rachitides' adlı kitabıdır. Francis Glisson 1650 yılında Londra'da latince olarak basılan bu kitabında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, raşitizmin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdeki benzer klinik bulgularıyla tarif ederek raşitizm adının Yunanca'da bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelen 'Rhachitis'den geldiğini belirtmiştir [27].

Snadecki raşitizmin önlenmesi ve tedavi edilmesinde güneş ışığının etkinliğini vurgulamıştır [28]. Palm 1890'da raşitizmin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlattı. Huldschinsky ise 1919 yılında haftada üç kez birer saat olmak şartıyla kuvars lamba kullanarak ultraviyole (UV) ışın uygulaması yaptı ve UV ışının raşitizm tedavisindeki önemini kanıta dayalı olarak gösterdi [29].

Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin başlamasıyla birlikte güneş görmeyen sık yerleştirilmiş evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında raşitizmin beslenmesi iyi olmayan taşrada yaşayan ve güneşi görebilen çocuklara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir [26].

Mellanby 1918'de raşitizmin balık yağı kullanımıyla önlenebileceğini gösterdi [28]. McCollum ise balık yağında raşitizmi önleyen ve tedavi eden bu maddenin D vitamini olduğunu ispatladı [28].

1920'li yıllarda Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV ışınlarıyla ergosterolden (provitamin D₂), ergokalsiferole (vitamin D₂=25(OH)VitD₂) dönüşümünün sağlanarak besinlerin antiraşititik özellik kazandığını gösterdi [28]. Daha sonra D vitaminin üç yapısı aydınlatılarak bitkisel kaynaklı D vitamini, D₂ vitamini ve hayvansal kaynaklı olan ise kolekalsiferol (D₃ vitamini=25(OH)VitD₃) olarak adlandırılmaya başlandı.

Doksanlı yıllardan günümüze kadar ise nütrisyonel raşitizm tanısında tekrar bir artış saptandı. Raşitizm tanısındaki artıştan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında ev içinde yaşam, annenin D vitamini eksikliği, deri kanseri veya melanoma olma korkusuyla güneş ışığından korunma, D vitamini intoksikasyonundan korkma ve D vitaminiyle güçlendirilmiş besinlerin alınmaması sayılmaktadır. Raşitizm ve D vitaminin tarihçesi aşağıda özetlendi [30].

Raşitizm ve D vitaminin tarihçesi [30]

- 300-500 milyon yıl önce: Kalsifiye olmuş iskeletler bulundu.
- İkinci yüzyıl: Efesli Soranus Romalı çocuklarda raşitizmi tarif etti.
- 1645: Glisson İngiltere'de şehirli çocuklarda raşitizmi "İngiliz hastalığı" olarak tarifledi.
- 1822: Snadecki güneş ışığının önleyici ve iyileştirici etkisini belirtti.
- 1912: Hopkins vitaminleri gösterdi.
- 1921: Mellanby yağda eriyen D vitaminini tanımladı.

- 1923: Goldblatt ve Soames deride ultraviyole etkisiyle D vitamini prekürsörlerinden D vitamini oluşturulduğunu gösterdi.
- 1930: Windaus D vitaminin kimyasal yapısını gösterdi.
- 1937: Albright D vitaminine dirençli raşitizmi tanımladı.
- 1950'ler: Carlsson ve Nikolaysen D vitaminiyle yiyeceklerle kalsiyumun emilimi arasındaki bağlantıyı gösterdi.
- 1968: De Luca 25(OH)VitD'yi gösterdi.
- 1970: Kodicek ve Fraser renal kalsitriolü tanımladı.
- 1975: Haussler D vitaminin bağlandığı nükleer reseptörü tanımladı.
- 1988: Baker vitamin D reseptörünü (VDR) klonladı.
- 1997: Fu ve ark. 25OH-1 alfa hidroksilazı klonladı.

2.2. D vitaminin Özellikleri

D vitamini ciltte UVB ışınının oluşturduğu fotokimyasal reaksiyon sonucu 7-dehidrokolesterol'ün (provitamin D₃), vitamin D₃'e dönüşümüyle başlayan olayları takiben oluşan bir hormondur. UV ışınına uzun süre maruz kalma durumunda ciltteki vitamin D₃ tekrar provitamin D₃'e dönüşerek herhangi bir toksisite gelişimine neden olmamaktadır [31].

D vitamini dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda bir steroid değildir [32]. Mantarlarda ve mayada provitamin D₂'den, UVB ışını etkisiyle türemiş vitamin D₂ ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda provitamin D₃'ten UVB ışık etkisiyle türemiş D vitamini olarak adlandırılır. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ 'ün her

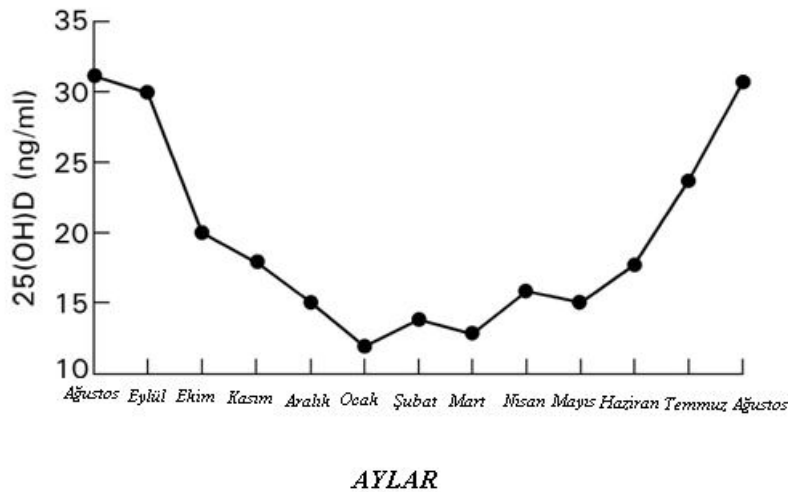
ikisi de benzer yolla metabolize olup, eşit biyolojik güçtedirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D₃ sentezlenebilir [33, 34].

2.3. D vitamini Kaynağı ve Sentezi

D vitaminin, deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı bulunmaktadır. Diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃, ince bağırsakta misellere katılarak proksimal ince bağırsaktan emilir. İnce bağırsaktan emilen D₂ ve D₃ vitamini, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein: DBP) aracılığıyla karaciğere taşınır [35]. Bu vitaminler yağ hücrelerinde depolanarak gerektiği zaman dolaşıma salınırlar. Somon balığı, ton balığı, uskumru, maydanoz, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden oldukça zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içeriğine sahip değildir [36, 37].

Normal koşullarda güneş ışınlarının etkisiyle insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i sentez edilirken, %10 kadarı diyet (süt, yumurta, balık, hayvansal yağlar, sakatat vb.) ile alınabilmektedir. Bu da güneş ışığının D vitamini sentezinde temel kaynak olduğunu göstermektedir. Bu sentez, mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, deri pigmentasyonu, giyinme tipi, deriye sürülen koruyucu kremler gibi faktörlere bağlıdır [38, 39].

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen provitamin D₃ hematojen yolla derinin malpighian tabakasına gelerek güneş ışınlarında bulunan UVB (290-310 nm dalga boyunda) etkisiyle D₃ vitaminine dönüştürülür [40]. Provitamin D₃ UVB ışınlarıyla deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısıyla hızla D₃ vitaminine dönüşür. Bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitamini parçalayarak inaktif ürünlere (lumisterol, takisterol) dönüştürür ve böylece güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmamasını sağlar [41]. D vitamininin deriden sentezi için sınır değer olarak cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir [42]. Ülkemiz 36-42 derece kuzey enlemleri arasında bol güneş alan bir alanda bulunduğu için yılın sadece dört ayı D vitamini üretimine yeterli olmayan güneş ışığı almaktadır. Diğer aylarda ise gelen güneş ışığı, D vitamini sentezi açısından yeterli olmaktadır [43]. Yapılan çalışmalarda, serum D vitamininin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir [44] (Şekil 1).



AYLAR

Şekil 1 : Mevsimsel serum 25(OH)VitD seviyeleri (Kaynak no [44]).

2.4. D vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörler

Normal şartlarda vücuttaki D vitamini seviyesini deride sentezlenen D₃ ve besinlerle alınan D₂ vitaminleri oluşturmaktadır. D vitamini düzeyini etkileyen faktörler; D vitaminin yetersiz sentezi, alımı ya da yetersiz emilimi ve D vitamini metabolizması bozukluklarıdır [45].

2.4.1. Etnik ve genetik faktörler

D vitamini metabolizmasındaki ve fizyolojisindeki farklılıklar, değişik popülasyonların D vitamini ihtiyaçlarını farklı kılmaktadır.

2.4.2. Yaş

Yaş ilerledikçe ciltteki 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azalarak cildin D vitamini sentezleme kapasitesini azaltır.

2.4.3. Cilt pigmentasyonu

Melanin, 290 nm ve üzerindeki dalga boyuna sahip güneş ışınlarını absorbe ederek epidermal provitamin D₃ ile UVB fotonları için yarışır. UVB fotonlarını emerek prokolekalsiferolün fotosentezini azaltır. Zenciler gibi koyu cilt rengine sahip, melanin pigmentasyonu fazla olan insanlarda cildin D vitamini sentezleme yeteneği azdır [46].

2.4.4. Güneş koruyucular

Cilt kanseri, cilt yanıkları gibi güneşin istenmeyen etkilerini önlemekle birlikte ciltteki D vitamini sentezini de olumsuz etkiler. Sekiz faktörlü cilt koruyucu içeren güneş koruyucuları %95 oranında D vitaminin ciltteki sentezini azaltırken, 15 faktörlü cilt koruyucu içerenler %99 azaltır [45].

2.4.5. Mevsimler, enlem ve günün bazı saatleri

Mevsim ve enlem farklılıkları ciltteki D vitamini sentezini etkilemektedir. Bunun nedeni güneş ışınlarının daha oblik açıyla yeryüzüne düşmesine bağlı olarak ozon tabakasından daha fazla emilmesidir. Oblik açı nedeniyle daha az fotonlar dünyaya ulaşmaktadır. Mevsimler, günün bazı saatleri ve enlem oblik açığı etkileyen faktörler arasındadır. Kış aylarında, 37° üzeri enlemlerde dünyaya ulaşan UVB fotonları sayısında belirgin azalma vardır. Enlemi 37° altında ve ekvatora yakın olan bölgelerde yıl boyunca D vitamini daha fazla sentezlenmektedir. Sabah erken saatlerde ve öğleden sonra ışınların oblik açıyla gelmesi nedeniyle yazın bile D vitamini üretimi azdır. D vitamini sentezi için saat 10.00-15.00 arası yeterli UVB fotonlarının ulaştığı saatlerdir [46].

2.4.6. Dışarıda geçirilen süre

D vitamini düzeyini belirleyen bir diğer temel faktör cildin UVB ışınlarına maruz kalma süresi ve sıklığıdır. Yeterli D vitamini sentezi için saat 10.00-15.00 arasında 5-30 dakika (mevsim, enlem ve cilt pigmentasyonuna bağlı olarak) güneşe maruz kalma tavsiye edilmektedir [45]. Annelerin D vitamini düzeyleri normalse, bebeklerin altlarında bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak ise 30 dakika kadar güneş ışığı görmeleri yeterli olabilmektedir [47, 48].

2.4.7. Giyim

Kapalı giyinme UVB ışınlarının cilde ulaşmasını engelleyerek D vitamini sentezini azaltır.

2.4.8. Obesite

Artan yağ dokusu D vitaminini depolayarak D vitamini eksikliği gelişebilir veya sedanter yaşam şekli daha az güneş ışığına maruz kalmaya neden olur [49].

2.4.9. Besinlerle yetersiz D vitamini alınması

D vitamini besinler içerisinden en çok balık yağı, somon, uskumru, yumurta sarısı ve sakatatta bulunmaktadır, diğer besinlerde oldukça azdır. Avrupa Birliğinde UVB güneş ışığına maruz kalma düzeyine göre önerilen D vitamini miktarı 0-10 µg/gün'dür. İngiltere'de diyetle önerilen D vitamini miktarı 4-65 yaş için 10 µg/gün olup bu doz D vitamini eksikliği için risk grubu olanlara örneğın sınırlı güneşe maruz kalanlara önerilmektedir [50].

2.4.10. Hava kirliliğı

Hava kirliliğı de emilebilen UVB fotonu miktarını düşürmesi nedeniyle ciltteki D vitamini sentezini azaltarak eksikliğe yol açabilir [45]. Pencere camından dalga boyları 320 nm'den az olan güneş ışınları geçemediğinden, D vitamini cam arkasından güneşlenmeyle sentezlenememektedir [32, 51].

2.4.11. Metabolik hastalıklar

Karaciğer, pankreas, böbrek hastalıkları gibi D vitamini metabolizmasını ve emilimini bozan durumlar, sitokrom P-450 indüksiyonu yapan ilaçların kullanımı (fenitoin, fenobarbital) D vitamini sentezini azaltır [45].

2.5. D vitamininin Etki Mekanizması

D vitamini etkisinin ortaya çıkması için; aktif D vitaminiyle D vitamini reseptörünün etkileşimi gerekmektedir. D vitamini reseptörü (VDR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir [52]. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi iki yolla olmaktadır:

- 1) Diğer steroid hormonlarda olduğu gibi doğrudan olarak (saatler veya günler içinde gerçekleşen) nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek gerçekleştirir (**genomik etki**).
- 2) Daha kısa süre (dakikalar) içinde gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden genellikle geçici olan iyonların, kalsiyum (Ca) ve klorür (Cl) trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolları (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz), aktive ederek gerçekleştirir (**non-genomik etki**) [53].

D vitaminine ait yapılan gen ekspresyon çalışmalarının hemen hepsi, aktif D vitamininin doğrudan ya da dolaylı olarak bütün genomun %0,8-5'ini regüle ettiği vurgulanmaktadır. Bu durum aktif D vitamininin hücresel büyümenin düzenlenmesi, apoptozis, DNA onarımı, diferansiyasyon, hücresel metabolizma, adezyon, membran transportu ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev almasını açıklamaktadır [54]. Aktif D vitamininin bağlı olduğu kompleks, D vitamini cevap elemanı (vitamin D responsive element, VDRE), olarak bilinen ve DNA üzerinde bulunan bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25(OH)₂D-DVR-RXR-VDRE etkileşimiyle transkripsiyon

gerçekleşmiş olur. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatörler ve ko-represörlerle denetlenmektedir [55].

VDR genindeki olabilecek genetik değişiklikler protein sekansındaki değişikliklere neden olarak Ca metabolizmasının yanında hücre proliferasyonun, immün fonksiyonların etkilendiği ciddi defektler ortaya çıkabilmektedir. Ca bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri *up* veya *downregula* edilerek aktif D vitaminin genomik etkisi gerçekleşmektedir. Aktif D vitaminin non-genomik etkisi ise pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kaslar, bağırsaklar ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir [54]. D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu bildirilmiştir [54, 55].

Aktif D vitamini hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgi nükleer reseptörle etkileşime girer ve retinoik asit X reseptör'ü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nükleusta '1-25(OH)₂D-VDR-RXR' birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Daha sonra bu kompleks nükleus kromatinine bağlanır. Her reseptörde aktif D vitaminin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Böylece, aktif D vitaminin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (*responsive element*, VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuçta; 1-25(OH)₂D₃-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonrası bağırsaklarda kalsiyum kanallarının ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) ekspresyonunu sağlayarak kalsiyum emilimi gerçekleşmektedir. Ayrıca aktif D vitaminin ince bağırsaklardan fosfor emilimini artırdığı da bilinmektedir [56, 57].

Diyette ki Ca alımı yetersiz olduğunda aktif D vitamini osteoblastlar üzerinde bulunan VDR ile etkileşerek Ca homeostazisini sağlar. D vitamini bunu, kemik dokudan bazı peptit yapısındaki molekülleri aktifleştirerek sağlamaktadır. Bu moleküller; osteoblastlar tarafından sentez edilirler; *osteoprotegerin* (OPG) veya osteoklastojenezis inhibitor faktör (OIF) ve *osteoprotegerin-ligand* (OPGL, RANKL) veya osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler D vitaminin yanı sıra, birçok hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Böylece kemik yapımı ve yıkımı bir denge halinde hayat boyu devam etmektedir [55, 58].

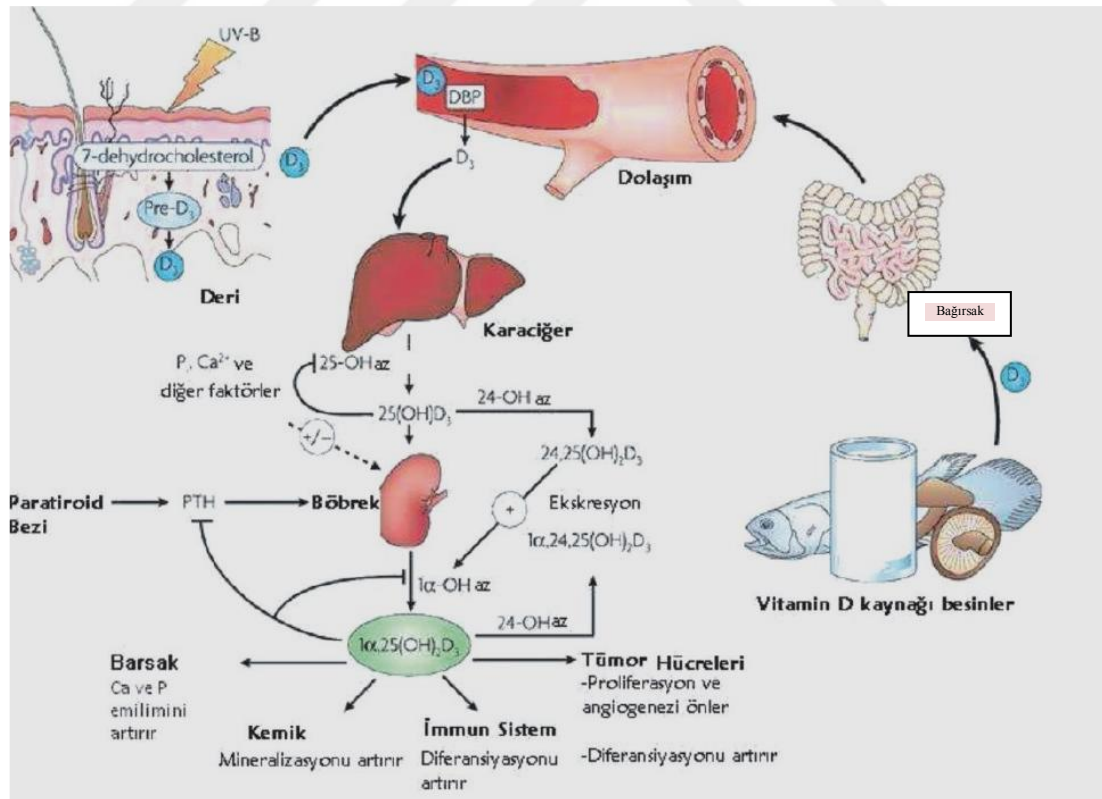
Sonuç olarak diyetle kalsiyum alımı yetersiz olduğunda D vitamini osteobastlardan RANKL ekspresyonunu artırarak ve preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak preosteoklastlardan matür osteoklastların oluşumunu gerçekleştirmektedir. Böylece, hipokalsemi durumunda D vitamini etkisi ve matür osteoklastların salgıladığı kollajenazlar vasıtasıyla kemikten kalsiyumu dolaşıma katar ve normokalsemi sağlanmaya çalışılır. Benzer şekilde kalsiyum eksikliği durumunda artan paratiroid hormon da aktif D vitaminin yapmış olduğu etkiye benzeri etki yaparak kemik dokuda RANKL/RANK reseptörü üzerinden kalsiyum homeostazisine katkı sağlamaktadır [53-55, 58, 59].

2.6. D vitamini Metabolizması

D vitamini besinlerle alınarak ince bağırsağın proksimal kısmından emilir ve duktus torasikus yoluyla dolaşıma katılır. D vitamini dolaşımında alfa globulin

yapısındaki DBP'ye bağlanır [60]. Vücuttaki DBP, normalde alınan D vitamini miktarının beş katını bağlayabilmektedir. Bunun D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucudur [60]. Aktif olmayan D vitamini sırasıyla karaciğer ve böbreklerde metabolik işlemlerle aktif formuna dönüşür.

Karaciğere gelen D_2 ve D_3 vitaminleri hidroksilasyonla (mikrozomal 25-hidroksilaz), D vitaminine dönüşür. $25(OH)VitD$, dolaşımdaki en önemli D vitamini şekli ve D vitamini deposunun en güvenilir göstergesidir [61]. $25(OH)VitD$ böbreklerde hidroksilasyonla ($1-\alpha$ -hidroksilaz) $1,25(OH)_2VitD_3$ 'e dönüştürülerek D vitamini en aktif şeklini alır. Karaciğerde oluşan $25(OH)VitD$ safra ile ince bağırsaklara atıldığında enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir (Şekil-2) [62].



Şekil 2 : D Vitamini kaynakları ve metabolizması.

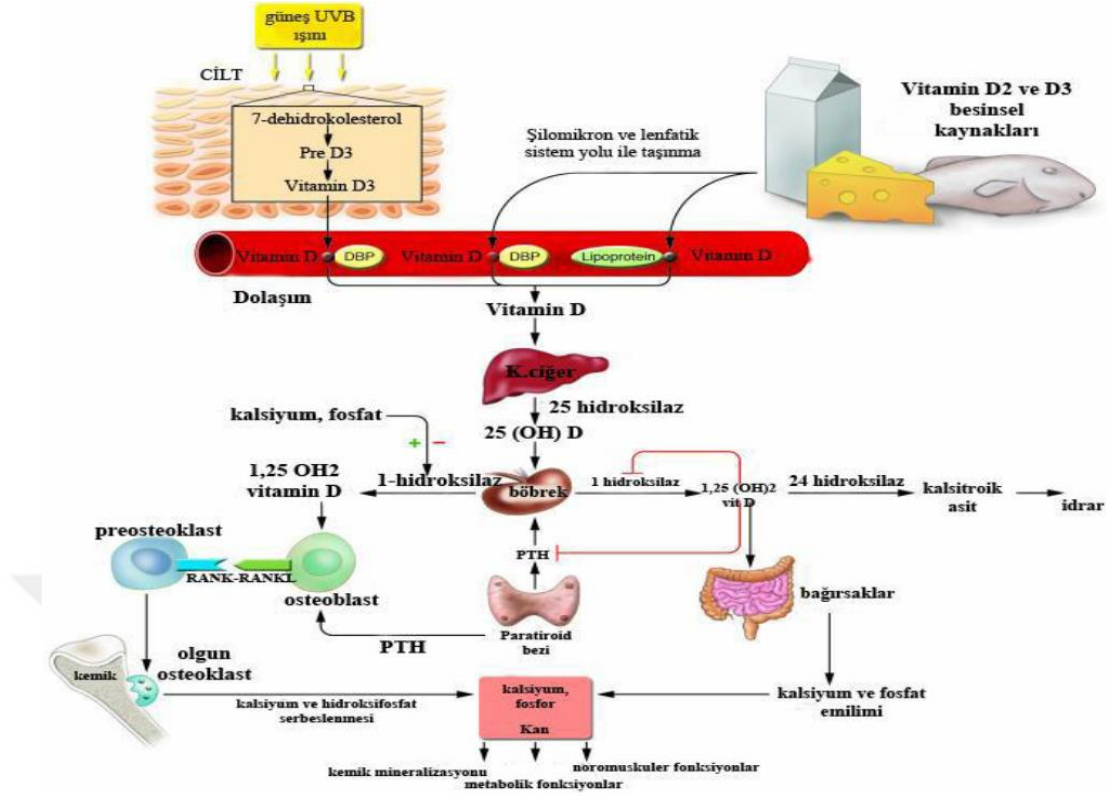
Vücuttaki D vitamininin hepsi 25(OH)VitD₃'ye çevrilemez ve yağ dokusu tarafından absorbe edilerek depolanır [63]. Steroit yapıda bir hormon olan D vitamininin böbrek, ince bağırsak, paratiroid bezler, kemikte osteoblastlar, pankreasta adacık hücreleri, beyin hücreleri ve epitelde de reseptörleri bulunmaktadır. D vitamini, hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlar. Parathormon (PTH) ve kalsitoninle birlikte kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) metabolizmasında önemli rol oynar (Şekil-2). İnce bağırsaktan Ca'un aktif transportunu artırır. İnce bağırsak ve böbrekte P reabsorpsiyonunu uyarır [52, 64, 65]. 1,25(OH)₂VitD₃'ün sentezi sadece böbrekte değil kemik, plasenta ve granümatöz dokularda da gerçekleşebilmektedir. Proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25(OH)₂VitD₃ sentezi, PTH etkisiyle gerçekleşir. PTH, hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içindeki cAMP'yi artırır. cAMP, özel bir protein kinazı aktive ederek 1- α -hidroksilaz enzim aktivesini artırır. 1,25(OH)₂VitD₃'ün sentezi üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olan faktörler ise Tablo-1'de görülmektedir [66].

Tablo-1 : 1,25(OH)₂VitD₃'ün sentezini etkileyen faktörler

Olumlu Etkileyen Faktörler	Olumsuz Etkileyenler Faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH) ₂ VitD ₃ yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

Sentezlenen 1,25(OH)₂VitD₃ kana salınarak kemik, böbrek ve bağırsak gibi hedef dokulara taşınır; burada reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve

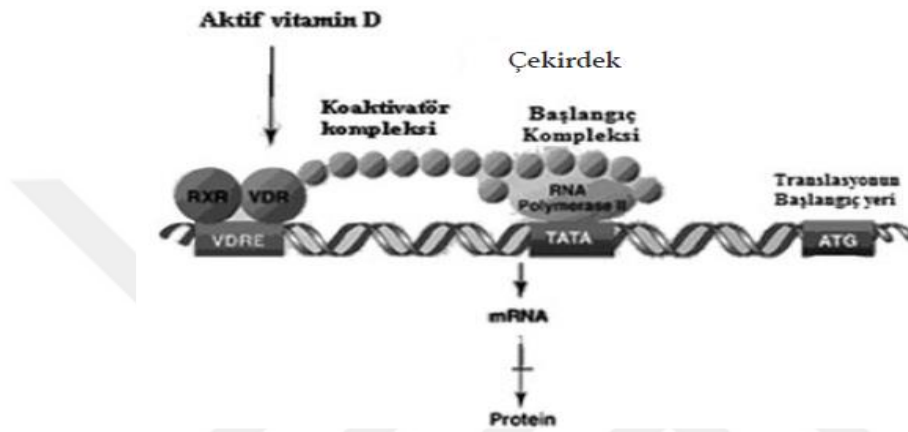
hormonun biyolojik etkilerini açığa çıkaran protein translasyonunu uyarır [32]. $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ 'ün asıl hormonal fonksiyonu Ca ile P'un bağırsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Bağırsak mukoza epiteline gelen $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ sitozolde bulunan reseptörlerine bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlar. Bu spesifik mRNA yardımıyla bağırsak mukoza hücresinde sentez edilen Ca bağlayan protein, Ca'un bağırsaktan kana geçişini düzenler. D vitamini eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ enjeksiyonundan yarım saat sonra bağırsak mukoza epiteli fırçamsı kenarlarında ALP (alkalen fosfataz) ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu Ca emiliminin arttığı gösterilmiştir (48). $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini arttırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini de baskılamaktadır [32]. Osteoklastlar D vitamini reseptörü içermezler ancak $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ 'ün kemik iliğinde kök hücreden osteoklast oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir [40]. $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ 'ün Ca'un kemikten rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmele birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ kemik rezorbsiyonunu uyardığı gösterilmiştir. $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ azaldığı zaman fosfatürde artış olması yükselen PTH düzeyiyle açıklanmaktadır. Kanda $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ artınca böbrek tübülüs hücrelerinden P geri emilimi artar [26]. $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ 'ün 24-hidroksilaz enzimini uyararak 24,25 dihidroksi vitamin D3 ($24,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$)'ün oluşumunu sağlama ve 1- α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek $25(\text{OH})\text{VitD}_3$ 'ün, $1,25(\text{OH})_2 \text{VitD}_3$ 'e dönüşümünü azaltma gibi D vitaminin renal metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır (Şekil-3) [32].



Şekil-3. D vitamini metabolizması

1,25(OH)₂VitD₃ yapımı, mitokondriyal bir enzim olan 1- α -hidroksilaz geribildirim mekanizmasıyla kontrol edilir. 1,25(OH)₂VitD₃ arttığında negatif geribildirim etkisiyle 25(OH)VitD yapımı inhibe olur. Böbrekte 1,25(OH)₂VitD₃ yapımını etkileyen en önemli faktör PTH'dur. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyi artarken, hipoparatiroidide ise azalır. Serum Ca ve P düzeyleri normale döndüğünde böbrekte 1,25(OH)₂VitD₃ inaktif metabolitlerine dönüşür [65]. Böbrekte 1- α -hidroksilaz aktivitesi üzerine etki eden faktörlerden bir diğeri de P'dur. P eksikliğine bağlı olarak 1,25(OH)₂VitD₃ yoğunluğundaki artışla Ca ve P'un bağırsaklardan emilimi artar. P'dan başka prolaktin, büyüme hormonu, insülin ve kalsitonin de 1- α -hidroksilazı uyarır [62]. 1,25(OH)₂VitD₃'ün biyolojik etkisi, hedef organdaki sitozol reseptörüne bağlanmasıyla başlar. 1,25(OH)₂VitD₃ reseptör kompleksi, hücre nükleusunda mRNA sentezi için DNA transkripsiyonunu

uyarır ve hormonun biyolojik etkilerini oluşturan proteinleri sentezler [62]. 1,25(OH)₂VitD₃ reseptörleri, bağırsak mukoza epitel hücreleri dışında beyin, deri, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj ve megakaryosit), pankreas hücreleri, over, testis, plasenta, timus ve meme dokusu duktus epitelyum hücrelerinde de tespit edilmiştir [66-68].



Şekil 4: D vitaminin etki mekanizması

Böbrekte üretilen diğer bir metabolit ise 24-hidroksilasyon sonucu oluşan 24,25(OH)₂VitD₃ olup osteoid dokuda Ca fosfat apatit kristallerini çöktürerek kan Ca'unu düşürdüğü sanılmaktadır [69]. 1,25,26(OH)₃VitD ve 25,26(OH)₂VitD'nin ise biyolojik aktivitelerinin olmadığı kabul edilmekle birlikte, organizmada D vitamini konsantrasyonu arttığı durumlarda 1- α -hidroksilaz enziminin inhibe olup 1,25,26(OH)₃ VitD ve 25,26(OH)₂VitD konsantrasyonlarının artması, bu metabolitlerin organizmayı D vitamini toksisitesine karşı koruduklarını düşündürmektedir [70, 71]. 25(OH)VitD'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler tarafından düzenlenir [72]. Ca'un bağırsaklardan Emilimi D vitaminin eksik olduğu durumlarda %10–15 seviyelerindeyken, D vitamini seviyesinin normal olduğu durumlarda %30-80'lere

kadar çıkar [72]. D vitamini normal düzeylerdeyse, bağırsaklardan Ca Emilimi yeterli olmakta, buna bağlı olarak PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ 'ün aktivitesi normal sınırlarda kalarak kemik mineralizasyonunu olumlu yönde etkilemektedir. Eğer $25(\text{OH})\text{VitD}$ düzeyi normal sınırların altındaysa, bağırsaktan Ca Emilimi azalarak hipokalsemiye bağlı sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. PTH, böbreklerde $1-\alpha$ -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırmak suretiyle $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ düzeyini yükseltmektedir [73]. $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ ve PTH, kemiklerden Ca'yu mobilize ederek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bütün bunların neticesinde, PTH'nun yükselmesine neden olan serum $25(\text{OH})\text{VitD}$ düzeyi yani 'eşik değeri' önem kazanmaktadır. Bu eşik değeri erişkinler için 15 ng/ml (37,5nmol/L) olarak belirlenmiştir [74, 75]. Çocuklarda henüz belirlenmiş bir eşik bulunmamakla birlikte, $25(\text{OH})\text{VitD}$ düzeyinin 11 ng/ml'nin altına indiğinde organizmada PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ düzeyinin yükseldiği görülmektedir [48]. Bu nedenle, raşitizm bulguları olmayan fakat $25(\text{OH})\text{VitD}$ düzeyi düşük olan çocuklarda $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ düzeyi ve PTH düzeyi yüksek ölçülebilmektedir [76, 77]. Henüz raşitizme ait klinik bulguların olmadığı ancak PTH'nin yükselmesine neden olan $25(\text{OH})\text{VitD}$ düşüklüğü (subklinik D vitamini yetersizliği) önemlidir. D vitaminin raşitizm haricinde bazı kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, T1 DM ve osteoporoz gibi kronik hastalıklara karşı koruyucu olduğu tespit edilmiştir [78, 79]. Vitamin D için asıl hedef bağırsaktan Ca Emilimini ve osteoklast aktivitesini artırmakla birlikte, meme, makrofajlar, beyin, kolon, prostat ve diğer bazı bölgelerde de işlevleri bulunmaktadır. Bu bölgelerde $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ üretilmektedir. D vitaminin özellikle bu bölgelerde 200 kadar geni (kalbindin, osteokalsin, osteopontin, 24-hidroksilaz gibi) regüle ettiği, hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını kontrol ederek bu hücrelerde malign transformasyonu azalttığı düşünülmektedir [80].

D vitamini eksikliğinin kemik dışı doku sonuçları arasında ise dilate kardiyomiyopati, kemik iliği fibrozisi ve hipokrom mikrositer anemi veya pansitopeni sayılabilir [81]. D vitamini ve demir eksikliği birlikteliği sık görülebilmektedir [82]. D vitamini eksikliğiyle birlikte görülebilen diğer durumlar; immün işlevlerde bozukluk, hücrel farklılaşma, T1 DM ve çoğalmada gecikmedir (60,65,66). 1,25(OH)₂VitD₃ otoimmün ensefalomyelit, T1 DM ve multipl skleroza karşı koruyucudur [83]. D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, infeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar da daha sık görülür. Obeziteyle birlikteliği sık görülmektedir ve bunun nedeni D vitaminin yağlı dokuda birikerek dolaşımdaki miktarının azaldığı şeklinde olduğu düşünölmektedir [49].

2.7. D vitamini Desteği

D vitamini düzeyini yeterli sınırlar içerisinde tutabilmek için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) doğumdan itibaren tüm bebeklerle beraber çocuk ve ergenlerin 400 IU/gün D vitamini almasını önermektedir [16]. Ülkemizde 2005 yılından itibaren Sağlık Bakanlığı programı olarak bütün bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmesini öngören ve sağlık ocaklarından ücretsiz D vitamini dağıtılması sağlanan bir program uygulanmaktadır [84].

D vitamini eksikliği sadece bebeklik döneminin bir sorunu olmayıp geç çocukluk ve ergenlik gibi fizyolojik değişikliklerin de olduğu hızlı büyüme dönemlerinde de görülebilir. Çocuk ve ergenlerin diyet alışkanlıkları araştırıldığında, genel olarak 400 IU/gün D vitamini alımının gerçekleşemediği görölmektedir. Bu nedenle AAP'nin tüm sağlıklı çocuk ve ergenlere 400 IU/gün D vitamini desteği verilmesi

önerisi tüm hekimlerce dikkat edilmelidir. Sonuç olarak sağlıklı bebek, çocuk ve ergenlerde D vitamini eksikliğini ve buna bağlı raşitizmi engellemek için en az 400 IU/gün D vitamini alımı gerekmektedir. Bu alımı sağlamak için şu önerilerde bulunulabilir [51]:

1. Kısmen ya da sadece anne sütüyle beslenen tüm bebeklere 400 IU/gün vitamin D hayatın ilk günlerinden başlanarak günlük 1 litre D vitaminiyle zenginleştirilmiş mama veya tam süt tüketimi olana kadar devam edilmelidir. Tam sütün tüketimine bebek bir yaşına gelinceye kadar başlanmamalıdır.
2. Anne sütüyle beslenmeyen ve günlük 1000 ml'den az D vitaminiyle zenginleştirilmiş mama veya süt almayan tüm bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmelidir.
3. D vitaminiyle zenginleştirilmiş süt, tahıl veya yumurta gibi ürünler tüketerek günlük 400 IU D vitamini alımı olmayan çocuk ve ergenlere 400 IU/gün D vitamini desteği verilmelidir.
4. D vitamini düzeyi bebek ve çocuklarda 20 ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır.
5. D vitamini eksikliği açısından risk altında olan kronik malabsorbsiyonu olan, antikonvülsan kullanan ve buna benzer hastalarda D vitamini yeterliliği laboratuvar incelemeleriyle değerlendirilmelidir.
6. Pratisyenler, aile hekimleri ve pediatristler tüm çocukların uygun şekilde D vitamini desteği almaları konusunda dikkatli olmalıdırlar.

2.8. D vitamini Seviyesi

D vitaminin serum düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂VitD₃ ve 25(OH)VitD olmak üzere iki parametre kullanılmaktadır. Bunlardan serum 25(OH)VitD'nin yarılanma ömrü 20 gün kadar olup vücudun D vitamini havuzu hakkında bilgi verir [28, 85, 86]. Bu hem deride sentezlenen hem de beslenmeyle alınan D vitamini düzeyini yansıtır [87]. D vitaminin biyolojik olarak etkin şekli 1,25(OH)₂VitD₃'ün yarılanma ömrü yaklaşık olarak üç altı saat olup plazmada 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂VitD₃'ün ölçümü dolaşan kan düzeyi 25(OH)VitD'ye göre 1000 kat daha düşük olması ve yarı ömrünün kısalığı nedeniyle D vitamini düzeyini değerlendirmek için ideal değildir.

Serum 25(OH)D ölçümünde kullanılan altın standart Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (*High-Performance Liquid Chromatography* -HPLC)'dir [87].

Eğer hastada D vitamini eksikliği varsa bağırsaktan Ca Emilimi ve buna bağlı olarak iyonize Ca düzeyi azalmakta, PTH sentezi ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı olarak böbrekte 1,25(OH)₂VitD₃ yapımı artmaktadır. Böylece böbrekten Ca geri Emilimi ve kemikten Ca mobilizasyonu artar. Sonuç olarak D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımı artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂VitD₃ seviyeleri normal ya da artmış görülebilmektedir [28, 72, 85].

PTH ve Ca arasındaki ilişkiler nedeniyle yeterli D vitamini düzeyi, PTH yüksekliğine neden olmayacak serum 25(OH)VitD düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25(OH)VitD konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir [75].

Tablo-2: Vitamin D metabolitlerinin normal plazma değerleri [70].

Metabolit	Plazma Değeri
25(OH)VitD2	4-10 ng/ml
25(OH)VitD3	12-40 ng/ml
Total 25(OH)VitD	15-50 ng/ml
24,25(OH)2VitD3	1-4 ng/ml
1,25(OH)2VitD3	
Süt çocuğu	70-100 pg/ml
Çocukluk	30-50 pg/ml
Ergen	40-80 pg/ml
Yetişkin	20-35 pg/ml

T.C. Sağlık Bakanlığı yayınladığı genelgede D vitamini dőzeyleri 25 ng/ml'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/ml'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. Erişkinlerde ise istenilen dőzey 40 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır [86]. ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (*Centers for Disease Control and Prevention CDC*) tarafından belirtilen D vitamini dőzeyleri ise Tablo-3'te verilmiştir [42].

Tablo-3: Serum 25(OH)VitD değerlerinin yorumu [42]

D vitamini düzeyi (ng/ml)	D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
≤12	≤30	Bebek ve çocuklarda raşitizmle, erişkinlerde osteomalaziyle ilişkili D vitamini eksikliği
12-20	30-50	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
≥20	≥50-125	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yeterli düzey

(1 ng/ml=2,5 nmol/L)

D vitamini seviyelerinin için genel bir görüş birliği henüz bulunmasa da mevcut çalışmalara dayanılarak çocuk ve ergenlerde D vitamini durumunu tanımlamak açısından genel olarak şu değerler önerilmiştir [17, 18, 24, 25];

D vitamini yeterliliği: 25(OH)VitD ≥30 ng/ml (≥75 nmol/L), D vitamini yetersizliği: 25(OH)VitD 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L), D vitamini eksikliği: 25(OH)VitD ≤20 ng/ml (≤50 nmol/L)

D vitamini seviyesinin >150-200 ng/ml olması intoksikasyon olarak kabul edilmektedir (81).

2.9. D vitaminin Kemik Dokuya Etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan Ca'un sadece %10-15'i, P'un %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin VDR ile etkileşimi sonucu ise Ca emilimi %30-40'a, P emilimi %80'e çıkmaktadır [28].

Underwood ve DeLuca'nın [88] çalışmasında D vitaminin iskelet mineralizasyonu sürecinde direkt rol oynamadığı, serum Ca ve P düzeylerini artırarak kemik mineralizasyonunu ve gelişimini desteklediği gösterilmiştir.

1,25(OH)₂VitD₃ osteoklastları aktive eder ve bunun sonucunda kemik yıkımını da uyarmaktadır. Bu normal kemik döngüsünü devam ettirmek dışında normokalsemiyi sağlayan mekanizmalardan biridir ve özellikle 1,25(OH)₂VitD₃'nin suprafizyolojik düzeyleriyle ilişkilidir [89, 90]. D vitamini eksikliğinde ortaya çıkan kemik bulgularının Ca ve fosfat uygulamasıyla büyük oranda düzelmesi, mineralizasyon için D vitaminin mutlak gerekmediğini düşündürür. Bununla birlikte, D vitamini kemik hücrelerinin aktivitelerinin düzenlenmesinde direkt rol oynamaktadır [91, 92].

D vitamin eksikliğinin iskelet sistemi üzerindeki etkileri hayvan gen ablasyon modelleri kullanılarak gösterilmiştir [93]. CYP27B1 ve VDR genlerinin delesyonu kemik mineralizasyonu üzerinde derin etkileri olduğu anlaşılmıştır. Adult CYP27B1-null veya VDR null/ CYP27B1 -null farelerde yapılan uzun süreli çalışmalar sonucunda; serum Ca, fosfor ve PTH düzeyleri normal seviyede olmasına rağmen kalıcı kemik volüm eksiklikleri değişiklikleri gösterilmiştir [94, 95].

Osteoblastlarda sağlam bir D vitamini sinyalizasyon sistemi osteoblastik aktivite için gereklidir. Sonuç olarak, D vitaminin endokrin rolüne ek olarak hem

kemik yapımı hem de yıkımında düzenleyici bir otokrin/parakrin rolünün var olduğu düşünülmektedir [96].

1,25(OH)₂VitD₃'ün osteoblast gen transkripsiyonu, proliferasyonu, farklılaşmayı ve mineralizasyonu düzenlediği anlaşılmıştır [97, 98]. Yapılan in vitro çalışmalarda büyüme plağı kondrositlerinin 1,25(OH)₂VitD₃ ve 24,25(OH)₂VitD₃'ye direkt ve kademeli olarak yanıt verdiği gösterilmiştir [99, 100].

Yaşam boyunca D vitamini, Ca ve P'a ihtiyaç duyarak özellikle hızlı büyümenin olduğu bebeklik ve ergenlik dönemlerinde D vitamini eksikliğinin, ilişkili olarak da Ca ve P eksikliğinin, öncelikle büyüme plağı üzerine zararlı etkisi olmaktadır. Raşitizm; özellikle büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel kaynaşma gerçekleşmeden önce D vitamini, Ca ve/veya P eksikliğine bağlı olarak epifizyal plağın mineralizasyon bozukluğu ve iskelet deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun içerdiği mineralin azaldığı metabolik kemik hastalığıdır [99]. Bu deformasyonlara bağlı olarak raşitizmin klinik bulguları ortaya çıkmaktadır.

2.10. D vitaminin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

İmmün sistem içinde çeşitli hücreler VDR taşımaktadır. Bunlar aktive CD4+/CD8+, T lenfositler, B lenfositler, nötrofiller ve diğer antijen sunan hücrelerdir.

Makrofaj aktivasyonunda da D vitaminin önemli bir aracı olduğu bilinmektedir [101, 102]. Makrofajlar IFN- γ (interferon-gama) ile aktive olmalarını izleyen, 1- α hidroksilaz enzimi, dolaşımdaki 25(OH)VitD₃'ü aktif metabolit olan

1,25(OH)₂VitD₃'e çevirerek Ca metabolizmasının yanısıra önemli bir immünmodülatör olarak fonksiyon görmektedir.

1,25(OH)₂VitD₃ monosit ve makrofajları aktive ederek hem tüberküloz etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'in çoğalmasını inhibe eder hem de immün yanıtın yardımcı T hücre tip 1 (T_{H1})'den yardımcı T hücre tip 2 (T_{H2})'ye yönelmesini sağlamaktadır [101]. Yapılan in-vitro çalışmalar, D vitamini ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveoler makrofajların aktivasyonu ile mikobakteri çoğalmasını engelleme yeteneğini artırır [103, 104].

Adaptif bağışıklıkla ilişkisi araştırıldığında, D vitamini özellikle dendritik hücreler (DC)'in diferansiasyonunu ve olgunlaşmasını inhibe ettiği görülmüştür. MHC sınıf II ve kostimülatör moleküllerin (CD40, CD 80, CD86) ekspresyonunu azaltmaktadır. İnterlökin-12 (IL-12) ve interlökin-23 (IL-23) sekresyonunu azaltmakta ve interlökin-10 (IL-10) salınımını artırmaktadır. Ayrıca antijen sunan hücrelerin antijen sunumu özelliğini ve T lenfosit uyarı kapasitesini azaltmaktadır. 1,25(OH)₂VitD₃ monositlerde proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmektedir. Bunlar IL-1, IL-6, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), IL-8 ve IL-12'dir. DC'de oluşan bu sitokin paterni T_{H2} yönünde bir oluşumu ortaya çıkarır. VDR uyarıcılarının regülatör T lenfosit gelişimini artırdığı in-vitro çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu durumun kontrol edilmesinde 1,25(OH)VitD₃'ün katkısının olduğunu kuvvetle desteklemektedir [28].

Braun ve arkadaşlarının [12] yapmış olduğu bir çalışmada, yoğun bakım hastaları arasındaki D vitamini eksik olan hastaların bakılan kan kültüründe üreme olma riski daha yüksek bulunmuştur.

Madden ve arkadaşları [25] ise D vitamini seviyesindeki düşüklüğün çocuk hastalarda septik şokla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Yoğun bakım hastalarında 25-OHD ve makrofajlarda üretilen bir antimikrobiyal peptid olan katelisidin yoğunluğunu kıyaslayan bir çalışmada D vitamini ve katelisidin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum D vitamini eksikliğinin makrofajların bakteriyosidal etkilerinde azalmaya neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır [105].

2.11. D vitaminin Antineoplastik Etkileri

D vitaminiyle kanser arasındaki ilişkiyi ilk defa Apperly 1941'de Kuzey Amerika'da güneşe maruz kalmayla kansere bağlı ölümler arasında ters ilişki olduğunu söyleyerek gündeme getirmiş; Kuzey Amerika'da kansere bağlı ölümlerin, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin güney ve batı bölgelerine göre iki kat daha fazla olduğunu açıklamış ve cildin uzun süre güneşe maruz kalmasıyla kansere bağlı ölümlerin azalabileceğini ileri sürmüştür [106].

Epidemiyolojik çalışmalara ek olarak prelinik in-vitro çalışmalar ve deney hayvanlarındaki çalışmalar D vitaminin biyolojik aktif formu kalsitriolün hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda düzenleyici (tümör hücrelerinde büyümeyi durdurma ve diferansiasyona yönlendirme şeklinde) etkileri yanında apoptozu

uyarıcı olduğunda göstermiştir [107]. D vitaminin antiinflamatuvar ve antiangiogenik etkilerinin de tümör anjiyogenezini inhibe ederek tümör invazyonunu ve metastazını önlediği düşündürmektedir [108].

Aktif D vitaminin lösemi, kalın bağırsak, meme, prostat gibi dokuları içeren birçok malignitede anti-neoplastik etkisinin olduğu kanıtlanmıştır [41, 109, 110]. Ayrıca kanser mortalitesinin ekvatoran uzaklaştıkça arttığı da geçen yüzyılın başlarında rapor edilmiştir [41].

2.12. D vitaminin Kalp Hastalıkları ve Hipertansiyonla İlişkisi

Kardiyomiyositlerde VDR ekspresyonu bulunmaktadır. D vitaminin özellikle kardiyak kontraktiliteye etkisi olduğu düşünülmektedir. Hatta raşitizme sekonder kardiyomiyopati nedeniyle bir vakanın postmortem değerlendirilmesinde sol ventrikülde hipertrofi, dilatasyon ve ciddi perikardiyal effüzyon tespit edilmiştir [111].

D vitamini kan basıncı düzenlenmesinde major bir rolü olan renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) regülasyonunda rol oynamaktadır. D vitamini eksikliği RAAS upregülasyonuna, düz kas ve sol ventrikül hücrelerinde hipertrofiye yol açar [112]. İnsanlarda 1,25-(OH)₂D₃ düzeyinin artmasıyla RAAS'da inhibisyon ve sistolik/diastolik kan basınçlarında azalma olduğu tespit edilmiştir [113].

2.13. D vitaminin Diyabetle İlişkisi

D vitamini seviyeleriyle diyabet arasındaki ilişki araştırılmış ve bazı bağlantılar ortaya çıkarılmıştır. 1980'lerde kemirgenler ve tavşanlarda D vitamini eksikliğinin pankreastan insülin salgılanmasını inhibe ettiği gösterilerek D vitaminin endokrin pankreas fonksiyonu için önemli rol oynadığı tespit edilmiştir [114]. Daha sonra pankreas dokularında, özellikle insülin sentezleyen beta hücrelerinde ve immün sistemin çeşitli hücre tiplerinde VDR ve DBP bulunduğunun gösterilmesiyle D vitaminiyle diyabet arasındaki bağlantı pekişmiştir [115]. $1,25(\text{OH})_2\text{VitD}_3$ beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, zararlı immün hasardan koruduğu ve hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı konusunda farklı gözlemler mevcuttur [116].

Beta hücre hasarı başladıktan sonra verilen aktif D vitaminiyle elde edilen veriler olumlu olmamakla beraber, birçok retrospektif çalışmada yaşamın erken döneminde verilen D vitamini desteğinin sonraki yıllarda Tip 1 diyabet gelişime riskini azaltıcı yönünde etki gösterdiğini tespit etmiştir [116-118].

Hyponen ve arkadaşları [117] günlük 2000 IU D vitamini desteği verilen süt çocuklarında T1 DM gelişme riski önemli oranda azalmıştır. Stene ve arkadaşları [118, 119] tarafından yapılan iki çalışmada yaşamın ilk yılında D vitaminden zengin balık yağı desteğinin daha sonraki yıllarda T1 DM gelişme riskinde azalmayla bağlantılı olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Avrupa Birliği tarafından desteklenen "Diyabet Epidemiyolojisi ve preventasyon için organize çalışma (*Concernedaction on the Epidemiology and Prevention of Diabetes*) yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda T1 DM gelişme riskinde %33 azalmaya neden olduğunu göstermiştir [120].

Dört ayrı vaka-kontrol ve bir kesit çalışmasının meta-analizini yapan bir raporda ise süt çocukluğu döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda T1 DM gelişme riskinin %29 oranında azaldığını göstermişlerdir [121]. Bu çalışma ayrıca bir doz-cevap etkisi de göstermiş olup daha yüksek doz D vitamini desteğinin daha düşük T1 DM riskiyle bağlantılı olduğunu göstermiştir.

T2 DM için en önemli risk faktörü obezite olarak kabul edilmektedir. Ancak gerek kilo vermek ve gerekse de idamesi çok güçtür. Bu nedenle T2 DM'den primer korunma için modifiye edilmesi kolay olan risk faktörlerinin ortaya çıkarılmasına ihtiyaç vardır. Obezitenin ise D vitamini eksikliğiyle birlikteliği sıktır [122, 123]. Tip 2 diyabetin başlangıç evrelerinde artan insülin direncine cevap olarak insülin yapımı arttırılır ve böylece kan şekeri düzeyi dengelenmeye çalışılır ama hastalık ilerledikçe beta hücre kitlesinde de azalma ortaya çıkar. Toplum çalışmaları ise D vitaminiyle kalsiyumun beta hücre fonksiyonunu destelemekte önemli olduğunu göstermiştir. Geniş bir kesit çalışması olan *National Health and Nutrition Examination Survey*, serum 25-OHD seviyesi ve insülin direnci arasındaki negatif korelasyonu tespit etmiştir [124].

2.14. D vitaminin Multiple Skleroz (MS) ile İlişkisi

Multipl Skleroz (MS), etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı merkezi sinir sisteminde beyaz cevheri etkileyen kronik inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalıktır. Yetersiz D vitamini düzeyinin de MS etiyolojisindeki çevresel bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [125]. Literatürde, düşük D vitamini seviyesiyle MS riskinde artış olduğunu belirten yayınlar mevcuttur [126, 127].

Ek olarak ekvatoryal bölgelerde ve ekvatoryal bölgeden uzak olmasına rağmen D vitamininden zengin balık tüketiminin fazla olduğu yerlerde MS prevalansının az olması MS ile D vitamini ilişkisinin olduğunu göstermektedir [126, 128, 129].

2.15. D vitaminin Romatolojik Hastalıklarla ilişkisi

Romatolojik hastalıkların fizyopatolojisi karışık olup otoimmün hastalıklar grubunda incelenmektedirler. Genetik ve çevresel faktörler bu grup hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. D vitamini eksikliğinin de romatolojik hastalıklarda etkisi olduğu düşünülen çevresel faktörlerdendir [130].

Epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliğiyle romatoid artrit arasındaki ilişkiyi göstermektedir. D vitamini alımındaki artışın romatoid artrit gelişimini azaltacağı sonucuna varılmıştır [131]. Bununla beraber olarak, romatoid artritli hastalarda serum 25-OHD ve 1,25-(OH)₂D düzeyleri düşük bulunmuş olup bunun hastalardaki fiziksel yetersizliğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.

1,25-(OH)₂D₃ eksikliğinin sistemik lupus eritematozus patogenezi ve otoantikor üretiminde önemli bir rolü vardır. D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus hastalarında serum interferon alfa aktivitesi yüksek saptanmıştır. Bu sonuçla hastalık aktivitesi ve serum D vitamini düzeyi arasında ters orantı olduğu sonucuna varılmıştır [132].

2.16. D vitaminin Solunum Yolu Hastalıklarıyla İlişkisi

1,25-(OH)₂D₃ kollajen sentezini düzenleyerek akciğer dokusunun yapılanmasına katkıda bulunmaktadır. Fibroblast üretimini ve matriks metalloproteinazları inhibe ederek akciğer dokusunda oluşabilecek dejenerasyonu azaltmaktadır. Doğal immün yanıtı artırıcı etkisi özellikle de defensin ve katelisidin gibi antimikrobik peptitlerin üretimindeki rolüyle vücudun infeksiyonlara karşı direncini arttırmaktadır [133, 134].

Kistik fibroz hastalarının D vitamini takviyesi sonrasında bronş epitel hücrelerinde katelisidin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Antibakteriyel aktivitenin artması anlamına gelen bu sonuç infeksiyonların çok güç tedavi edilebildiği bir hastalık için önemli olmaktadır. Bu nedenle kistik fibrozlu hastalara sadece raşitizmden koruyacak kadar değil (>15ng/mL), optimal kan düzeyi sağlayacak kadar (40-120 ng/mL) D vitamini verilmesi önerilmiştir [135].

Astımın gelişme riskiyle D vitamini ilişkisi arasında çelişkili sonuçlar olabilmesine rağmen astımı olan çocuklarda D vitamini düzeyinin düşük olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur. Buna ek olarak D vitaminin astımlı hastalarda inflamasyon şiddeti, akciğer fonksiyonları, tedaviye cevap ve atak sıklığıyla ilişkisi olduğu bildirilmektedir [136-138].

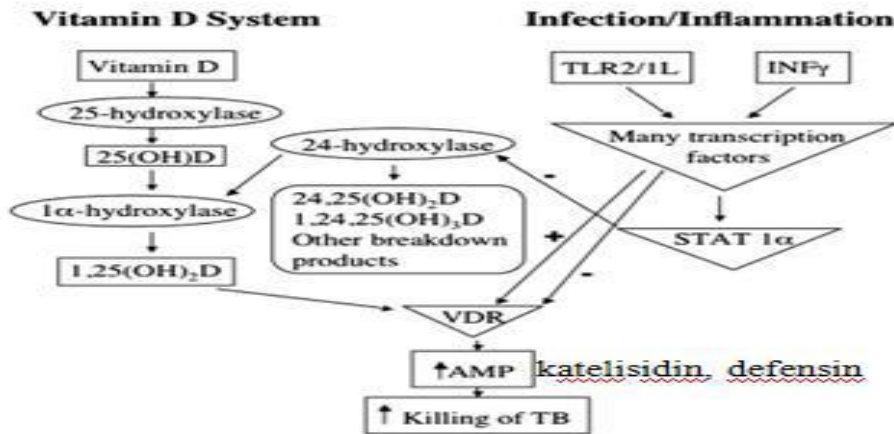
2.17. D vitaminin İnfeksiyon Hastalıklarıyla İlişkisi

Son yıllarda D vitaminin ya da sentezini sağlayan güneş ışığının infeksiyon hastalıklarından koruduğuna ve hatta tedavi ettiğine dair çalışmalar artmıştır. Birçok

çalışmada D vitamini düşüklüğü olanların daha fazla solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri tespit edilmiştir [139-141]. Birçok uzmana göre kışın D vitamini düzeylerinin düşük düzeyde olması nedeniyle bu mevsimde solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık görünmesiyle ilişkilidir. Kapalı yerlerde çalışan insanlarda ise mevsimsel fark olmaksızın D vitamini düzeyleri düşük olduğundan bu kişiler hem yazın hem de kışın sık enfeksiyon geçirmektedirler [142, 143]. 1994'te Dr. Rehman yaşları 3-12 arasında değişen ve sık enfeksiyon geçiren 27 çocuğa 6 hafta süreyle haftada bir olmak üzere 60.000 ünite D vitamini vermiştir. Birkaç hafta sonra kontrol grubunda enfeksiyonlar tekrarlariken çalışma grubunda altı ay boyunca enfeksiyon olmadığını tespit etmiştir [144].

Bununla beraber viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamini serum düzeyleriyle ilişkili olduğu ve daha düşük serum düzeylerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı da bildirilmektedir [145, 146]. 2008 Aralık-2009 Mart ayları arasında yapılan bir çalışmada yaşları 8-15 yaş arasında değişen 167 çocuğa 1200 IU/gün D vitamini, 167 çocuğaysa üç ay boyunca sadece plasebo verilmiştir. D vitamini almayan grupta İnfluenza A %18,6 iken, D vitamini alan grupta oran %10,8 olarak saptanmıştır [147].

Tüberküloz enfeksiyonu (TB) olan hastalardaysa D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük düzeylerde olduğu ve D vitamini eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk faktörü olduğu söylenmektedir [148]. D vitaminin tüberküloz tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiştir [149]. Yapılan in vitro çalışmalar da D vitamini ve metabolitlerinin granümatöz reaksiyonların [150, 151] düzenlenmesinde önemli rolü olabileceğini ve alveolar makrofajları aktive ederek mikobakterilerin çoğalmasını engelleyebildiklerini ortaya koymuştur [103, 104].



Şekil 5. D vitaminin tüberküloz basilinin öldürülmesine olan etkisi [150].

1948 ile 2009 yılları arasında D vitaminin tüberküloz, grip ve solunum yolu enfeksiyonları üzerine olan etkilerine ilişkin yapılan 13 çift kör plasebo kontrollü çalışmanın çoğunda D vitamini alan gruplarda daha çabuk iyileşme gözlenmiştir. Dikkat çeken bir diğer tespitse birçoğunda nispeten yüksek D vitamini dozlarının kullanılmasına rağmen bu çalışmaların hiçbirinde D vitamini intoksikasyonu olgusuna rastlanmamıştır [151].

Watanabe ve arkadaşlarının [152] bir çalışmasında yoğun bakım hastalarında, inflamasyon belirteçleri olan *C-Reaktif Protein (CRP)*, *Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α)* ve *Interleukin-6 (IL-6)* düzeylerinin yoğun bakımda kalış süresince arttığı saptanmıştır. Yoğun bakımda uzun süreli yatışı olan hastalara yapılan 500 IU/gün D vitamini takviyesiyle CRP'nin %40, IL-6'nın ise %60 oranında azaldığı bildirilmiştir [153].

2.18. D vitaminin Beyin Üzerine Etkileri

İnsanda D vitamininin ana metabolitleri olan 25(OH)VitD, 1,25(OH)₂VitD₃ ve 24,25(OH)₂VitD'nin beyin omurilik sıvısında bulunduğu tespit edilmiştir [154].

Merkezi sinir sisteminde (MSS) D vitamini metabolitlerinin kaynağına yönelik olarak yapılan çalışmalarda iki farklı yol gösterilmiştir. D vitamini metabolitleri kan-beyin bariyerini geçer ve bu ekzojen yol MSS'de D vitamini metabolitlerinin ana kaynağını oluşturur [155]. Buna ek olarak, D vitamini metabolitlerinin endojen yolla bizzat beyin dokusu tarafından da sentezlendiği saptanmıştır. Beyin dokusunda sırasıyla CYPB1 ve CYP24A1 genlerinin ürünü olan 1- α -hidroksilaz ve 24- α -hidroksilaz adlı enzimler sayesinde 1,25(OH)₂VitD₃ ve 24,25(OH)₂VitD sentezinin lokal olarak gerçekleştiği anlaşılmıştır [156-158]. Erişkin insan beyin dokusunda CYP27B1 gen ekspresyonunun hem nöronlarda hem de glia hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Bu genin ekspresyonu substansiya nigra ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde en yoğun düzeyde olmaktadır [158].

Deneysel bir çalışmada sıçan glia hücrelerinden oluşan kültür ortamına 1,25(OH)₂VitD₃ eklenmesinin doza bağımlı bir tarzda CYP24A1 mRNA ekspresyonunda ve inaktif 24,25(OH)₂VitD düzeyinde artışa yol açtığı bulunmuştur [159]. Bu bulgu beyin dokusunda 1,25(OH)₂VitD₃ düzeyinin lokal olarak kontrol edilebildiğini düşündürmektedir. İnsan ve rat beyin dokusunda VDR'nin varlığı gösterilmiştir [158, 160].

Bu bulgular D vitamininin beyin dokusu gelişiminde de önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

2.19. D vitaminin Mortaliteyle İlişkisi

D vitamini eksikliğinin çocuk yoğun bakımda yatan hastalarda mortaliteyle arasındaki ilişkisini inceleyen Van den Berghe ve arkadaşlarının [153] çalışmasında, yoğun bakımda ölen hastaların serum 25-OHD ve 1,25-(OH)₂D düzeyleri diğer yaşıyan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

McKinney ve arkadaşları da [161] çalışmalarında benzer bir şekilde, yoğun bakımda ölen hastalarda D vitamini eksikliğinin diğer hastalara göre iki kat daha fazla olduğunu yayınlamışlardır.

Lee ve arkadaşlarının [20] çalışmasındaysa D vitamini eksikliği olan yoğun bakım hastalarının mortalite skorunun D vitamini eksikliği olmayan hastalara göre üç kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Matthews ve arkadaşlarının [8] yoğun bakım hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada hastalar D vitamini düzeylerine göre ağır/orta düzeyde eksiklik ve hafif/normal eksiklik olarak iki gruba ayrılmış, buna göre ağır/orta düzeyde eksiklik olan gruptaki mortalite daha yüksek saptanmıştır. Diğer gruptaysa ölen hasta olmamıştır.

Braun ve arkadaşlarının [12] yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğiyle yoğun bakım yatışı sonrasında 30., 90. ve 365. günlerdeki ölümlerle hastane ölümü arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin hastanede ölüm ve 30., 90. ve 365. günlerdeki ölümlerle ilişkili olduğu saptanmıştır.

Higgins ve arkadaşlarının [10] çalışmasındaysa serum 25-OHD düzeyiyle mortalite ilişkisi gösterilememiştir.

Madden ve arkadaşlarının [25] 511 çocuk yoğun bakım hastalarında yaptığı prospektif bir çalışmada D vitamini düzeylerindeki düşüklüğün yüksek mortalite skorlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Rippel ve arkadaşlarının [9] 316 çocuk yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmalardaki hasta sayısının kısıtlı olması, D vitamini eksikliği ve mortalite ilişkisinin kesinliğini kanıtlamada yetersiz olsa da pleiotropik etkileri göz önünde bulundurulduğunda D vitamini eksikliğini morbiditeye katkı sağlayarak hastanın klinik durumunu kötüleştirebileceği, D vitamini takviyesininse durumu tersine çevirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [7].

2.20. D vitamini Profilaksisi, Raşitizm Tedavisi ve Yüksek Dozla (*stoss therapy*) Tedavi

Anne ve bebeklerin yeterli güneş ışığı görmesinin sağlanması D vitamini eksikliğini önlemenin en fizyolojik ve kolay yoludur. Genel olarak bebeklerin üzerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinirken haftada iki saat; gebe kadınların ise ellerinin ve yüzünün haftada üç kez günde 20 dakika güneş görmesi önerilmektedir [47]. Günlük düşük doz D vitamini kullanılması günümüzde en çok başvurulan yöntemdir. Ancak verilmesi gereken doz halen tartışma konusudur. Geniş çaplı araştırmalar bulunmadığından dolayı, uygulamada kullanılan D vitamini dozları 200-800 IU arasında değişmektedir. Tarihsel olarak bu miktarın bir tatlı kaşığı balık yağı içindeki kadar yani 400 IU olduğu kabul edilmiştir.

AAP tarafından en son tavsiye edilen günlük D vitamini miktarı 200 IU'dur [162]. Kanada Pediatri Akademisi anne sütü alan bütün bebeklere yazın günlük 400 IU, kışınsa 800 IU D vitamini önermektedir [163]. Birleşik Krallık'ta tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği verilmesini önermektedir [163]. Romanya'da günlük 400 IU, Bulgaristan'da günlük 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir.

Ülkemizde 2005 yılında 0-12 ay aralığındaki tüm bebeklere günde 400 IU D vitamini verilmesini öngören ve sağlık merkezlerinden ücretsiz olarak D vitamini dağıtılmasına dayanan bir program başlatılmıştır. Anne D vitamini eksikliğinin ülkemizde de önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Verilere göre doğurganlık çağındaki kadınlarda ve/veya gebelerde D vitamini eksikliği ve yetersizliği %46-100 oranındadır. Risk faktörleri olarak düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ve örtünme olarak belirtilmiştir [164-167].

Raşitizm tanısı alan hastalara yüksek doz D vitamini verilmesi '*stoss therapy*' olarak isimlendirilmektedir ve bu yöntemin önerildiği çalışma Laurence Finberg [40] tarafından 1994'de yayımlanmıştır. Finberg yüksek dozla tedavinin Avrupa'da hem raşitizm tedavisinde hem de önlenmesinde uzun süredir kullanılan bir yöntem olmasından yola çıkarak 5-19 ay arasındaki (üç hasta altı aydan küçüktür) 42 hastaya 600.000 IU D₂ vitamini iki saat arayla altı dozda oral vermiş ve daha sonra hastaları izlemiştir. Hipokalsemisi olan hastalara ayrıca günde 1000 mg olacak şekilde kalsiyum verilmiştir. Finberg'in verilerine göre hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi meydana gelmemiş ayrıca 4-7 gün sonra biyokimyasal 10-14 gün sonra ise radyolojik iyileşme izlenmiştir.

Günümüzde D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tedavisinde 1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün elementer kalsiyum sağlayabilecek eş zamanlı kalsiyum tedavisiyle birlikte, 300.000 IU peroral yüksek doz D vitamini tedavisi en uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm tedavisinde başta 300.000 IU yüksek dozla tedavi olmak üzere çeşitli seçeneklerin hepsi uygundur. Dikkat edilmesi gereken nokta tedavi verilecek hastaların raşitizm tanısından emin olunması ve hastaların biyokimyasal bulgularının izlenmesidir [40].

D vitamini metabolizmasına katılan deri, bağırsak, böbrek, karaciğer, yağ ve kemik gibi organların kronik hastalıklarında D vitamini eksikliği görülebilir. Kullanılan birçok ilaçlar D vitamini eksikliğine yol açabilmektedir. Buna en güzel örneğe antiepileptikler olup özellikle de difenilhidantoindir. Uzun süreyle bu ilaçları kullanacak çocuklara D vitamini desteğinin başlanması önerilmektedir. Bunun yanı sıra steroidler ve kemoterapötik ilaçların kemik gelişim ve oluşumu üzerindeki olumsuz etkilerini önlemek için de D vitamini desteği verilmelidir [168].

2.21. Çocuk Yoğun Bakımdaki Hastalarda D vitamini Eksikliğinin Önemi

Son yıllarda, toplumdaki D vitamini düzeylerindeki azalma, yadsınamayacak bir gerçektir. *National Health and Nutrition Examination Survey*, 1988 ve 2004 yılları arasında, toplumun 25-OHD düzeyinin %20 oranında azaldığı sonucuna varmış ve bu durumu güneş ışığına maruz kalmadaki azalmaya bağlamıştır [169]. Bu bağlamda, hastaneye yatan hastalarda D vitamini düzeyinin düşük bulunması, sürpriz

olmayacaktır. Çocuk yoğun bakımda yatan hastaların, hiç de azımsanmayacak sıklıkta komorbiditeleri olup bu sebepten pek çok kez hastaneye yatış öyküleri bulunabilmektedir. Bu durum da güneş ışığına daha az maruz kalmaya ve diyetle alınan D vitamini miktarını azaltarak D vitamini düzeyinin düşüşüne neden olabilir. Yine bu komorbiditeleri olan bazı hastaların bakıma muhtaç olmaları ve buna bağlı bakımlarındaki eksiklikler (örneğin güneş görmelerini sağlayamama) D vitamini düzeylerindeki azalmanın nedenlerindedir [7].

D vitaminin pleiotropik etkilerinden bazıları olan antimikrobiyal aktivite, immünmodülasyon ve kardiyoprotektivite göz önüne alındığında D vitamini eksikliğinin ÇYBÜ'deki hastalarda komorbiditeye katkı sağlaması açıktır [6, 7, 11].

D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametre serum 25-OHD seviyesidir. Toplum için D vitamini düzeyinin yeterliliğini gösteren, üzerinde uzlaşma sağlanmış minimal serum 25-OHD seviyesi henüz mevcut değildir. Maksimal PTH baskılanması ve optimal kalsiyum dengesini sağlayan, çok yaygın olarak kullanılmakta olan değerlere göre: 20 ng/ml ve altı 25-OHD seviyesi eksiklik, 20-30 ng/ml arası 25-OHD seviyesi yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri 25-OHD seviyeleri yeterliliğin alt sınırı olarak değerlendirilmektedir [28, 170]. ÇYBÜ'de yatan hastalarda, organizmanın metabolizmasının büyük ölçüde değiştiği düşünüldüğünde, bu değerlerin yoğun bakımda yatan hastalara uygulanabilirliği tartışmalıdır. Bu nedenle ÇYBÜ'de yatan hastalarda uygun D vitamini düzeyini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [6-14].

ÇYBÜ'deki hastaların D vitamini düzeyiyle ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar sayıca az olmakla beraber saptanan ortalama serum 25-OHD seviyeleri 17,2-26

ng/ml arasında yetersizlik/eksiklik düzeyindedir [9, 24, 25]. Hastalarda, D vitamini yetersizliği için sınır 20 ng/ml olarak belirlenmiş olup çalışmalarda eksiklik ve yetersizliğin oranı %29,5-69 oranındadır.

ÇYBÜ'deki hastalarda D vitamini düzeylerinin düşük bulunması çeşitli faktörlere bağlanmıştır [6, 7, 11]. Bu faktörlerden ilki D vitamini sentez ve alımındaki yetersizliktir. ÇYBÜ'deki hastaların birçoğuna eşlik eden morbidite olasılığının azımsanmayacak derecede yüksek olması ve sık hastaneye yatış öyküsünün bulunması, güneş ışığına daha az maruz kalma ve beslenme problemleri D vitamini alımını azaltabilir. Transplantasyon hastaları ve immünsupresan tedavi almakta olan diğer hastaların cilt kanserinden korunmak için özellikle güneş ışığından sakınmaları gerektiğinden bu özel grupların D vitamini düzeylerinin sıklıkla kontrol edilmesi gerekmektedir.

ÇYBÜ'de hastalardaki düşük D vitamini düzeyine neden olabilecek diğer bir faktör de D vitamini transport proteinlerinin azalmasıdır. Dolaşımdaki 25-OHD'nin majör taşıyıcısı DBP'dir. DBP konsantrasyonunun ÇYBÜ'deki hastalarda yaklaşık %30 oranında azaldığı tespit edilmiştir [105, 153]. D vitamini metabolitlerinin böbrek tübülüslerinden reabsorbe olabilmeleri için DBP'ye ihtiyaç duyduğundan, düşük DBP düzeyleri D vitaminin renal kaybına neden olabilmektedir [7]. DBP düzeyinin azalma nedeni henüz açık değildir. DBP bir α -1 globulindir. Organ disfonksiyonu ya da travma düşük α -1 globulin seviyesine neden olabilmektedir [7].



ÇYBÜ'deki hastaların D vitaminiyle ilişkisinde ortaya atılmış olan bir diğer hipotez de akut hastalıkta D vitaminin dokulardaki ihtiyacının artmış olabileceğidir. Bu hipotez ÇYBÜ'deki hastalar ve toplumdaki bireylerde kalsiyum, parathormon ve

D vitamini düzeylerini inceleyen çalışmalardan kaynaklanmıştır. D vitamini eksikliği olan toplumdaki bireylerde sekonder hiperparatiroidizme bağlı olarak serum 1,25-(OH)₂D düzeylerinin normal aralıkta kaldığı saptanmıştır [28, 171]. D vitamini eksikliği olan ÇYBÜ'deki hastaların 1,25-(OH)₂D düzeylerinin ise topluma göre yaklaşık %50 daha düşük olduğu gözlenmiştir [153, 172]. Her iki gruba ait benzer serum 25-OHD değerlerine rağmen ÇYBÜ'deki hastalarda serum 1,25-(OH)₂D düzeylerinin daha düşük olması artmış doku gereksinimine ikincil olarak 25-OHD'nin dokularda substrat olarak kullanılıp doku düzeyinde 25-OHD'den 1,25-(OH)₂D'ye dönüşümün artması nedeniyle olabilir [7, 11].

D vitamini eksikliğinin klinik sonucu sadece eksikliğin derecesine değil aynı zamanda doku ihtiyacına da bağlıdır. Dolaşımdaki 25-OHD dokuda aktive edilecek olan substratın miktarını göstermektedir. En aktif D vitamini formu olan 1,25-(OH)₂D dolaşımda substratının 1/1000'i düzeyindedir.

D vitamini eksikliğinin ya da organın ihtiyacının derecesine göre muhtemel organ disfonksiyonunun düzeyi değişmektedir. Örnek olarak D vitamini eksikliği toplumda kardiyak yetmezlik ya da kronik akciğer hastalıklarıyla ilişkiliyken ÇYBÜ'deki hastalarda kardiyojenik şok ya da akut akciğer hasarına sebebiyet verebilir. Tablo-4'de D vitaminin "sağlıklı" olarak değerlendirilen bireylerde bilinen fonksiyonları kaynak alınarak eksikliğinin ÇYBÜ'deki hastalarda yol açabileceği sonuçlar listelenmiştir. Özetle D vitamini eksikliğinin toplumda artmış morbidite ve mortalite nedeni olduğu düşünülerek ÇYBÜ'deki hastalarda bu durumun yol açabileceği sonuçların daha ciddi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [7].

Tablo-4: D vitaminin toplumda bilinen etkileri ve ÇYBÜ'deki hastalarda

D vitaminin bilinen fonksiyonları	Toplumda bilinen etkileri	ÇYBÜ'deki hastalarda potansiyel göstergeler
Kardiyak fonksiyon	Miyokart infarktı, kalp yetmezliği	Kardiyojenik şok
Endotelial fonksiyon	Ateroskleroz, hipertansiyon	Bozulmuş mikrodolaşım, organ yetmezliği
Nöronal/kognitif fonksiyon	İnme, Alzheimer hastalığı, diyabetik nöropati	Koma, yavaş nörolojik iyileşme, kritik hastalık polinöropatisi
Glikoz metabolizması	Diyabet	Hiperglisemi
Kalsiyum metabolizması	Osteomalazi, osteoporoz	Hiperkalsemi
Mukozal bariyer fonksiyonu	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	Mukozit, bağırsak mikrobiyotaya translokasyonu
Doğal bağışıklık	Tüberküloz	Nosokomiyal enfeksiyonlar, sepsis, septik şok
Kazanılmış bağışıklık	Otoimmün hastalıklar, neoplazmlar	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Akciğer fonksiyonu	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Akut akciğer hasarı, solunum yetmezliği
Kas fonksiyonu	Miyopati, miyalji	Kritik hastalık miyopatisi
SONUÇ 	ARTMIŞ MORTALİTE 	ÇOKLU ORGAN YETMEZLİĞİ ve ARTMIŞ MORTALİTE

eksikliğinin potansiyel göstergeleri [11]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız İnönü Üniveritesi Turgut Özal Tıp Merkezi ÇYBÜ'ne 1 Ocak 2015-30 Haziran 2016 tarihleri arasında yatırılan 327 çocuk hasta retrospektif taranarak yapılmıştır. Kontrol grubu olarak 90 sağlıklı çocuk dahil edildi. Çalışma süresince iki veya daha fazla sayıda hastanemizde yatışları olan hastalar çalışmaya bir defa dahil edildi.

Veriler hastanenin otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilerek değerlendirildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, Ca, P, ALP, 25(OH)VitD₃ düzeyleri ve bu tetkiklerin hangi ay ve mevsimde bakıldığı, kronik hastalıklarının olup olmadığı araştırmamıza kaydedildi.

25(OH)VitD₃ düzeyi Cobas E422 cihazında *electrochemiluminescent immünoassay (ECLIA)* yöntemiyle çalışıldı. Ca, P, ALP ise *Architect c16000* kimya analiz cihazında spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

Olgularımızı ÇYBÜ'de yatan hastalar (A grubu) ve sağlıklı kontrol grubu (B grubu) diye iki gruba ayırdık. A grubunu da sadece akut hastalığı bulunanlar A1 grubu ve kronik hastalığı üzerine akut hastalığı olanları A2 grubu olarak belirledik. Üst solunum yolu enfeksiyonu, iki yaş altında ilk defa geçirilen bronşiolit, dermatit,

krup, öksürük, ilk defa geçirilen ve tedaviyle düzelen pnömoni, akut ürtiker nedeniyle takip edilen hastaları akut hastalıklı hastalar olarak; akut romatizmal ateş, astım, bronşiektazi, serebral palsi, DM, çölyak, hidrosefali, immün yetmezlik, konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis, sendromik hastalıklar, konjenital hipotoni, kronik akciğer hastalığı, nefrotik sendrom nedeniyle takip ettiğimiz hastaları kronik hastalıklı hastalar olarak belirledik. Kan 25(OH)VitD ≤ 20 ng/ml (≤ 50 nmol/L) olan vakalar D vitamini eksikliği, VitD 20-30 ng/ml (50-75 nmol/L) olan vakalar D vitamin yetersizliği ve 25(OH)VitD ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L) olan vakalarsa normal D vitamini seviyesi olarak kabul edildi. A grubu ve B grubu vakalarının D vitamini seviyeleri ayrı ayrı değerlendirildi ve aralarındaki ilişkiye bakıldı.

Tablo-5: D vitamini düzeylerine göre sınıflandırma

	≤ 20 ng/ml (≤ 50 nmol/L)	20-30 ng/ml (50-75 nmol/L)	25(OH)VitD ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L)
D vitamini seviyesi	Eksiklik	Yetersizlik	Yeterlilik

Çalışmamızdaki hastalardan D vitamini eksikliği olanlara 10.000 U/kg dozunda D vitamini tedavisi verildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi, verilerin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov* testiyle incelendi. Sayısal veriler ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle özetlendi. Grup karşılaştırmalarında *Mann Whitney U* ve *Kruskal-Wallis* testleri kullanıldı. K-W istatistiği sonrası ikili karşılaştırmalarda *Conover* yöntemi uygulandı. Kategorik veriler sayı ve yüzdeyle tanımlandı ve karşılaştırmalarda *Pearson ki-kare* testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi için

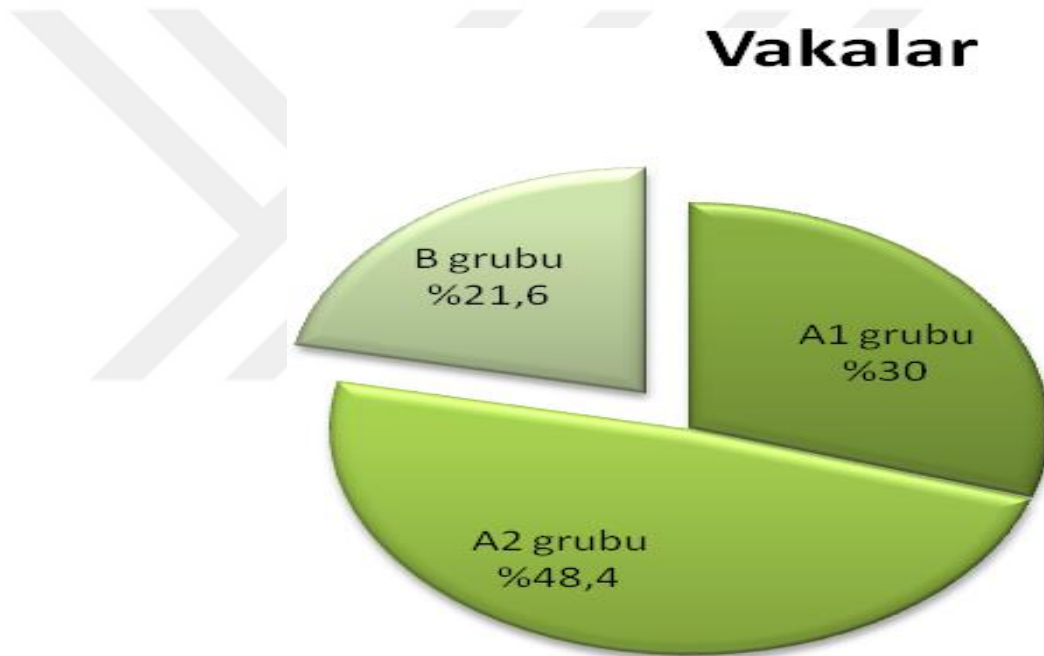
Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $<0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışma protokolü (protokol kodu: 2016/191) İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Etik Kurulu'na sunuldu ve onay alındı.



4. BULGULAR

1 Ocak 2015-30 Haziran 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi TÖTM ÇYBÜ’de 327 (%78,4) çocuk (A grubu) ve kontrol grubu olarak sağlıklı 90 (%21,6) vaka (B grubu) olmak üzere toplam 417 çocuk çalışmamıza dahil edilmiştir. A grubu hastaları kronik hastalığı üzerine akut hastalık eklenen 202 (%48,4) A2 grubu ve sadece akut hastalığı bulunan 125 (%30) A1 grubu olarak ikiye ayırdık.



Şekil 6: Tüm vakalar

Çalışmaya dahil edilen 417 vakanın 223’ü (% 53,5) erkek, 194’ü (%46,5) ise kız cinsiyetindeydi. A grubunun 170’i (%52) erkek, 157’si (%48) kız hasta iken B grubunun 53’ü (%58,9) erkek, 37’si (%41,1) kız çocuktur.

Çalışmamızdaki A1 grubu hastaların yaş ortancası 20 ay (en küçük: 2 ay, en büyük: 204 ay), A2 grubu hastaların 27,5 ay (en küçük: 1 ay, en büyük: 210 ay)

olarak değerlendirildi. B grubunda yaş ortancası 17,5 ay (en küçük: 3 ay, en büyük: 156 ay) olarak bulundu.

Araştırmamızdaki 417 vakanın D vitamini seviyeleri değerlendirildiğinde 216'sında (%51,8) eksiklik, 70'inde (%16,8) yetersizlik ve 131'inde (%31,4) yeterlilik tespit edildi. Gruplara göre ise A grubu hastaların 180'inde (%55) D vitamini eksikliği, 52'sinde (%16) yetersizliği, 95'inde (%29) yeterliliği tespit edildi. A1 grubu hastaların 54'ünde (%43,2) eksiklik, 22'sinde (%17,6) yetersizlik, 49'unda (%39,2) yeterlilik; A2 grubu hastaların 126'sında (%62,4) eksiklik, 30'unda (%14,9) yetersizlik ve 46'sında (%22,8) yeterlilik tespit edilmiştir. Son olarak da B grubu vakalarının 36'sında (%40) eksiklik, 18'inde (%20) yetersizlik ve 36'sında (%40) yeterlilik tespit edildi.

Tablo-7: Gruplara göre D vitamini seviyeleri

	D vitamini		
	Eksiklik (n)	Yetersizlik (n)	Yeterlilik (n)
A grubu	%55 (180)	%16 (52)	%29 (95)
A1 grubu	%43,2 (54)	%17,6 (22)	%39,2 (49)
A2 grubu	%62,4 (126)	%14,9 (30)	%22,8 (46)
B grubu	%40 (36)	%20 (18)	%40 (36)
A ve B grubu Toplam	%51,7 (216)	%16,7 (70)	%31,6 (131)

A2 grubunun ortanca değerleri sırasıyla D vitamini için 14 ng/ml (en küçük: 1 ng/ml, en büyük: 75 ng/ml), Ca için 9,1 mg/dl (en küçük: 4,1 mg/dl, en büyük: 11,6 mg/dl), P için 4,5 ng/ml (en küçük: 0,7 ng/ml, en büyük: 40,3 ng/ml), ALP için

ise 163,5 U/L (en küçük: 13 U/L, en büyük: 1502 U/L) idi. A1 grubunun ortanca değerleri sırasıyla D vitamini için 25 ng/ml (en küçük: 1 ng/ml, en büyük: 75 ng/ml), Ca için 9,5 mg/dl (en küçük: 7,2 mg/dl, en büyük: 11,3 mg/dl), P için 4,7 ng/ml (en küçük: 1,6 ng/ml, en büyük: 12,4 ng/ml), ALP için ise 173 U/L (en küçük: 58 U/L, en büyük: 869 U/L) idi. B grubunusa ortanca değerleri sırasıyla D vitamini için 26 ng/ml (en küçük: 3 ng/ml, en büyük: 60 ng/ml), Ca için 9,9 mg/dl (en küçük: 8,8 mg/dl, en büyük: 11,1 mg/dl), P için 5,2 ng/ml (en küçük: 3,7 ng/ml, en büyük: 7,4 ng/ml), ALP için ise 203 U/L (en küçük: 85 U/L, en büyük: 476 U/L) idi.

Ortalama değerlere bakıldığında A grubunun ortalamaları D vitamini için $20,9 \pm 16,4$ ng/ml, Ca için $9,1 \pm 0,9$ mg/dl, P için $4,7 \pm 2,6$ ng/ml, ALP için ise 211 ± 181 U/L idi. A2 grubunun ortalamaları D vitamini için $17,9 \pm 15,2$ ng/ml, Ca için 9 ± 1 mg/dl, P için $4,8 \pm 3,2$ ng/ml, ALP için ise $219,2 \pm 207,7$ U/L idi. A1 grubuna bakıldığında ortalamaları sırasıyla D vitamini için $25,7 \pm 17,2$ ng/ml, Ca için $9,4 \pm 0,7$ mg/dl, P için $4,7 \pm 1,3$ ng/ml, ALP için $199,8 \pm 129,1$ U/L olarak tespit edildi. B grubunun ortalamaları sırasıyla D vitamini için $25,9 \pm 14,4$ ng/ml, Ca için $9,9 \pm 0,5$ mg/dl, P için $5,2 \pm 0,7$ ng/ml, ALP için ise $214,8 \pm 69,3$ U/L olarak tespit edildi. Değerlerin Kruskal-Wallis testiyle anlamlılığına bakıldığında D vitamini seviyesindeki düşüş için A2 grubu hastalarıyla A1 grubu hastalar ve B grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmışken ($p < 0,001$), A1 grubu hastalarıyla B grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 1$). Ca seviyesindeki düşüklüğün ise A2 grubu, A1 grubu ve B grubu aralarındaki farkı anlamlı bulundu ($p < 0,001$). P ve ALP seviyeleri ise aynı şekilde A grubu ile B grubu arasında anlamlı ilişki mevcutken ($p < 0,01$), A1 grubuyla A2 grubu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 1$).

Tablo-8: Grupların demografik özellikleri ve Ca, P, ALP ve D vitamini seviyeleri

	Grup A kronik	Grup A akut	Grup B
D vitamini (ng/ml), ortanca (en küçük, en büyük)	14 (1-75)	25 (1-75)	26 (3-60)
ortalama±SD	17,9±15,2	25,7±17,2	25,9±14,4
Ca (mg/dl), ortanca (en küçük, en büyük)	9,1 (4,1-11,6)	9,5 (7,2-11,3)	9,9 (8,8-11,1)
ortalama±SD	9±1	9,4±0,7	9,9±0,5
P (ng/ml), ortanca (en küçük, en büyük)	4,5 (0,7-40,3)	4,7 (1,6-12,4)	5,2 (3,7-7,4)
ortalama±SD	4,8±3,2	4,7±1,3	5,2±0,7
ALP (U/L), ortanca (en küçük, en büyük)	163,5 (13-1502)	173 (58-869)	203 (85-476)
ortalama±SD	219,2±207,7	199,8±129,1	214,8±69,3
Yaş (ay), ortanca (en küçük, en büyük)	27,5 (1-210)	20 (2-204)	17,5 (3-156)
Erkek cinsiyet, n (%)	111 (%26,7)	59 (%14,1)	53 (%12,7)
Kız cinsiyet, n (%)	91 (%21,8)	66 (15,8)	37 (8,9)

Araştırmadaki 417 vaka yaş gruplarına göre D vitamini seviyesi açısından değerlendirildiğinde 1 yaş ve altında 160 vaka olup 67'sinde (%41,9) eksiklik, 27'sinde (%16,8) yetersizlik, 66'sında (%41,3) yeterlilik tespit edildi. 1-5 yaş arasında 137 vaka olup 63'ünde (%46) eksiklik, 25'inde (%18,2) yetersizlik, 49'unda (%35,8) yeterlilik tespit edildi. Ayrıca 5 yaş üstünde 120 vaka bulunup 86'sında (%71,7) eksiklik, 18'inde (%15) yetersizlik, 16'sında (%13,3) ise yeterlilik tespit edildi. Yaptığımız bu çalışma regresyon analiziyle değerlendirildiğinde hem A grubunda (r_s : -0,193), hem de B grubunda (r_s : -0,457) yaş arttıkça D vitamini seviyeleri azalmakta ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır ($p < 0,001$). Bu bulgular bütün vakalarımızda yaş arttıkça D vitamin seviyesinin azaldığını göstermektedir.

Tablo-9: Yaş gruplarına göre D vitamini seviyeleri

Yaş (yıl)	Eksiklik n (%)	Yetersizlik n (%)	Yeterlilik n (%)
≤1	67 (41,9)	27 (16,8)	66 (41,3)
1-5	63 (46)	25 (18,2)	49 (35,8)
>5	86 (71,7)	18 (15)	16 (13,3)

D vitamini seviyelerine göre yaş ortalamalarına baktığımızda D vitamini eksikliği olanların ortalaması 62,4 ay (en küçük: 2 ay, en büyük: 210 ay), ortancası 36 ay; yetersizliği olanların ortalaması 46,1 ay (en küçük: 1 ay, en büyük: 186 ay),

ortancası 18 ay; yeterliliği olanların ortalaması 25,8 ay (en küçük: 2 ay, en büyük: 210 ay) ortanca değeri ise 12 aydır.

Gruplarımızın yaş sınıflandırmalarına göre D vitamini seviyesine bakıldığında B grubunun 1 yaşın altındaki vakalarla 1-5 yaş arasındaki vakalar ($p=0,015$) ve 1 yaş altı vakalarla 5 yaşın üstündeki vakalar ($p=0,01$) arasında anlamlı ilişki bulunmuşken, 1-5 yaşla 5 yaş üstü arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,347$). A1 grubunun 1 yaş altıyla 1-5 yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamışken ($p=1$), 1 yaş altıyla 5 yaş üstü ve 1-5 yaşla 5 yaş üstü arasında anlamlı ilişki mevcuttur ($p<0,001$). A2 grubuna baktığımızda ise 1 yaş altıyla 1-5 yaş arasında ($p=0,075$), 1 yaş altıyla 5 yaş üstü ($p=0,073$) ve 1-5 yaşla 5 yaş üstü arasında ($p=1$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

A1 grubu, A2 grubu ve B grubu ile mevsimler arasında D vitamini açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Cinsiyet açısından D vitamini seviyelerini değerlendirdiğimizde erkek cinsiyetlerde: A1 grubuyla A2 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken ($p=0,01$), A1 grubuyla B grubu arasında ($p=0,775$) ve A2 grubuyla B grubu arasında ($p=0,099$) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kız cinsiyetini değerlendirdiğimizde A2 grubuyla A1 grubu ($p=0,19$) ve A2 grubuyla B grubu ($p<0,001$) anlamlı istatistiksel fark mevcutken, A1 grubuyla B grubu arasında ($p=0,198$) anlamlı fark mevcut değildi.

Araştırmamızda her iki cinsiyet arasında D vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,128$).

Çalışmamızda D vitamini seviyesi azaldıkça Ca seviyesi de azalmaktadır. İstatiksel olarak baktığımızda D vitamini yetersizliğiyle yeterliliği arasında Ca seviyesi açısından anlamlı bir fark yokken ($p=0,952$), D vitamini eksikliğiyle yetersizliği arası ($p=0,003$) ve D vitamini eksikliğiyle yeterliliği arası ($p<0,001$) istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

25(OH) D vitaminin esas görevi kalsiyum homeostazi ve kemik metabolizmasından sorumlu olmasıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda aktif 25(OH) D vitamini reseptörleri overler, hipofiz, paratiroid bezleri, pankreas, deri, mide, timus, meme, böbrek ve lenfositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır [173]. Aktif 25(OH) D vitamini reseptörlerinin birçok farklı dokuda tanımlanması D vitaminin kemik ve kalsiyum metabolizması dışında başka fonksiyonlarının da olduğunu göstermektedir [174].

25(OH) D vitamini, dentritik hücrelerde migrasyonu, matürasyonu ve diferansiyasyonu sağlar. Bunun yanında T1 hücrelerinde aktivasyonu suprese etmesi, regülâtör T hücrelerini stimüle etmesi, miyeloid ve eritroid seri hücrelerini aktive etmesi 25(OH) D vitaminin önemli bir immünmodülâtör olduğunu göstermektedir [175].

D vitaminin birçok organda reseptörleri olması nedeniyle sistem hastalıklarıyla ilişkileri araştırılmıştır. Çok sayıda yapılan epidemiyolojik çalışmayla kalp hastalıkları, hipertansiyon, obezite, diyabet, farklı kanser türü, otoimmün hastalıklar, multipl skleroz, romatolojik hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, grip ve tüberküloz gibi infeksiyonlarla D vitamini eksikliği ilişkilendirilmiştir [142, 150, 176].

D vitamini eksikliğinin toplumda mortalite riskini arttırdığını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur [5, 8, 177, 178]. Zittermann ve arkadaşlarının [177] 2009 yılında toplumdaki yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalardan oluşan derlemede D

vitamini düzeyinin 17,8 ng/ml altında olmasının toplumda %26 daha fazla ölüm riskine sebep olduğunu göstermiştir. Melamed ve arkadaşlarının [178] ABD’de 2008 yılında yaptığı 18 randomize klinik çalışmanın metaanalizinin yapıldığı yayında D vitamini takviyesiyle toplumda ölüm oranının azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamız retrospektif olduğundan D vitamini düzeyleriyle mortalite arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

D vitamini eksikliğinin toplumda sık görülmesi, D vitaminin çok sayıda yaşamsal süreçte görev alması ve eksikliğinde birçok akut ve kronik hastalıklarla ilişkisi araştırılmıştır. Bu konuda çok sayıda araştırmayı yapan Lee ve arkadaşlarına [7] göre; D vitaminin sağlıklı bireylerdeki fonksiyonları göz önüne alındığında, akut hastalıkta bu fonksiyonların devamı için gereken D vitamini ihtiyacı artması nedeniyle rölatif D vitamini eksikliğine bağlı olarak organ fonksiyon bozuklukları gelişebilir. D vitamini eksikliğinde, kardiyak kontraktilite, nöronal fonksiyonlar, glikoz metabolizması, mukozal bariyer fonksiyonu, endotelial fonksiyonu ve bağışıklık gibi çok sayıda önemli fonksiyonlar bozulabilmektedir. Örnek olarak, D vitamini eksikliği toplumdaki bir bireyde kronik obstrüktif akciğer hastalığıyla birliktelik gösterebilir. Yoğun bakım hastalarında D vitamini eksikliği akut akciğer hasarıyla ilişkili olabilir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalara benzer şekilde çocuklarda yapılan çalışmalarda da yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarla D vitamini ilişkisi incelenmiştir. Bu araştırmalarda akut patolojinin kronik hastalıkla birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Bu sıklık %39,7-82,4 arasında değişmektedir [9, 24, 25, 179]. Benzer şekilde çalışmamızda yoğun bakımdaki (A grubu) hastalarda kronik hastalar üzerine akut hastalık eklenme (A2 grubu) sıklığını %61,7 olarak belirledik.

Merkezimiz çocuk yoğun bakımı açısından tek ve bölgesinde gelişmiş bir hastane olması nedeniyle kronik hastalıklı vakalarımızın sayısı yüksek olmaktadır.

Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda D vitamini ortalamaları değerlendirilmiştir. Rippel ve arkadaşlarının [9] Avustralya Melbourne’de 2012 yılında ÇYBÜ’de yatan 316 hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama 25(OH)VitD seviyesi 22,6 ng/ml (56,5 nmol/L) idi. McNally ve arkadaşları [24] Kanada’da altı farklı ÇYBÜ’ye 2005-2008 tarihleri arasında yatan 6 ay-13 yaş arası 326 hasta çocukta ortalama 25(OH)VitD seviyesini 17,2 ng/ml (43,2 nmol/L) olarak tespit etmişlerdi. Madden ve arkadaşlarının [25] ABD’de 2012 yılında ÇYBÜ’de 511 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 25(OH)VitD seviyesini 22,5 ng/ml olarak bulmuşlardı. Ülkemizde 2016 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de izlenen 205 hastada 25(OH)VitD ortalaması $19,9 \pm 11,8$ ng/dl olarak bulunmuştur [180]. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de 2014 yılında yapılan araştırmada 33 hastanın ilk gündeki serum 25(OH)VitD ortalaması $25,78 \pm 5,98$ ng/ml olarak saptanmıştır [181]. Çalışmamızda ÇYBÜ’deki hastaların 25(OH)VitD ortalamasını $20,9 \pm 16,4$ olarak tespit ettik. D vitamini ortalamamız Kanada’daki McNally ve arkadaşlarının çalışmasıyla Samsun’daki çalışmalardan yüksek, ABD’deki Madden ve arkadaşlarıyla İstanbul’daki çalışmadan düşük çıktı.

D vitamini eksikliğinin endemik olduğu, son yıllarda tüm dünyada yaygınlaşan, sadece ABD’de toplumun %70’inin [28, 182] ve dünyada bir milyar insanın bundan etkilendiği düşünülmektedir. Çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği ciddi bir sağlık sorunu olmaktadır. Farklı ülkelerdeki toplumlarda yapılan çalışmalarda değişik sıklıklar bildirilmiştir [28].

Maguire ve arkadaşlarının [183] 2011 yılında Toronto’da 24-30 ay arası 91 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %32 ve D vitamini yetersizliği %82 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada düşük D vitamini düzeyiyle ilişkili değiştirilebilir faktörler, düşük inek sütü alımı ve yüksek vücut kitlesi olarak belirtilmiştir. Birleşik Krallık’ta 2012 yılında 7560 sağlıklı çocukta yapılan çalışmada 7-11 yaş arası çocuklarda D vitamini eksikliği %29, D vitamini yetersizliği %72 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada açık havada geçirilen zaman, düşük sosyoekonomik düzey, ileri puberte evresinde olmak, beyaz olmayan etnik köken ve cinsiyetin kız olmasının D vitamini eksikliğiyle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir [184]. Mansbach ve arkadaşlarının [185] 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde 1-5 yaş arası 1799 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %14, D vitamini yetersizliği %63 olarak gösterilmiştir. Gordon ve arkadaşları [186] 2008 yılında Boston’da 8-24 ay arası 133 sağlıklı bebekte D vitamini eksikliği %12, D vitamini yetersizliği %40 olarak saptamıştır. Ülkemiz güneşten zengin bir konuma sahip olmasına rağmen D vitamini eksikliği gebe kadınları, bebekleri ve adölesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir problem olmaya devam etmektedir [40]. Ülkemizde 2012 yılında İstanbul’da 0-16 yaş arası 440 sağlıklı çocuk ve ergen üzerinde yapılan çalışmada D vitamini eksikliği %40, D vitamini yetersizliği %25 olarak tespit edilmiştir [187]. Akman ve arkadaşlarının [188] 2011’de Ankara’da 1-16 yaş 420 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %8 ve D vitamini yetersizliği %25,5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 3-156 ay arasındaki 90 sağlıklı çocuk değerlendirildiğinde D vitamini eksikliğini %40, D vitamini yetersizliğini %20 olarak tespit ettik. Sağlıklı çocuklardaki D vitamini eksikliği açısından çalışmamız İstanbul’daki çalışmayla benzer oranda diğer çalışmalardan ise yüksek olduğunu gördük. Bu sonuç Malatya’da yaşayan

çocuklarda D vitamini eksikliğinin önemli bir sağlık sorunu olduğunu açıkça göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızın zayıf noktası prevelansın nüfus esasına göre belirlenmemesidir.

Tablo-10: Farklı ÷lkelerdeki çalışmalarda sağlıklı çocukların D vitamini eksiklikleri

Araştırma, yıl, (Kaynak)	÷lke	Vaka sayısı	D vitamini eksikliği (%)
Gordon ve ark. 2008 [186]	ABD	133	12
Mansbach ve ark. 2009 [185]	ABD	1799	14
Maguire ve ark. 2011 [183]	Kanada	91	32
Çoklu çalışma 2012 [184]	Birleşik Krallık	7560	29
Ankara 2011 [188]	Türkiye	420	8
İstanbul 2012 [187]	Türkiye	440	40
Bizim çalışmamız	Türkiye	90	40

Dünya genelinde farklı hasta gruplarında çocuklarda ve yetişkinlerde D vitamini eksikliğinin %30-80 prevalansa sahip olduğu bildirilmektedir [28]. Literatürde farklı ÷lkelerde ÇYBÜ'de yatırılan hastalar D vitamini düzeyi açısından değerlendirilmiş ve şu sonuçlar elde edilmiştir. McNally ve arkadaşlarının [24] Kanada'da 2005-2008 yıllarında 6 ay-13 yaş arası 326 ÇYBÜ hastaları

değerlendirilmiş ve D vitamini eksikliği % 69 olarak bulunmuştur. Madden ve arkadaşlarının [25] ABD’de 2012 yılında ÇYBÜ’de 511 hasta üzerinde yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %40,1 olarak bulunmuştur. Rippel ve arkadaşlarının [9] Avustralya Melbourne’de ÇYBÜ’de yatan 316 hasta üzerinde yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği %34,5 olarak tespit edilmiştir. Rey ve arkadaşlarının [179] İspanya’da 2014 yılında ÇYBÜ’de yatan 156 hastanın D vitamini eksikliği %29,5 olarak bulunmuştur. Ayulo ve arkadaşlarının [189] 2014 yılında ÇYBÜ’de takip edilen 216 hastanın D vitamini eksikliği %28 olarak tespit edilmiştir. Hebbar ve arkadaşlarının [190] ABD’de 2014 yılında ÇYBÜ’de takip ettikleri 61 hastanın D vitamini eksikliği %60,7 olarak tespit edilmiştir. İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de 2014 yılında yapılan araştırmada 33 hastada D vitamini eksikliği %15,2 olarak saptanmıştır [181]. Ülkemizde 2016 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de izlenen 205 hastada D vitamini eksikliği %58,5 bulunmuştur [180]. Çalışmamızda ÇYBÜ’de yatırılan 327 hasta (A grubu) değerlendirildiğinde D vitamini eksikliğini %55 olarak tespit ettik.

Tablo-11: Farklı ülkelerdeki ÇYBÜ’de yatan hastaların D vitamini eksiklikleri

Yazar, yıl, (kaynak)	Ülke	Toplam Hasta Sayısı	D vitamini eksikliği (%)
McNally ve ark. 2012 [24]	Kanada	326	69
Madden ve ark. 2012 [25]	ABD	511	40,1
Rippel ve ark. 2012 [9]	Avustralya	316	34,5
Rey ve ark. 2014 [179]	İspanya	156	29,5
Ayulo ve ark. 2014 [189]	ABD	216	28
Hebbar ve ark. 2014 [190]	ABD	61	60,7
İstanbul 2014 [181]	Türkiye	33	15,2
Samsun 2016 [180]	Türkiye	205	58,5
Bizim çalışmamız	Türkiye	327	55

D vitamini eksikliği 25(OH)VitD \leq 20 ng/ml (\leq 50 nmol/L) olarak tanımlandı.

Literatürde ÇYBÜ’de yatırılan ve kronik hastalık zemininde akut hastalık eklenen çocukların D vitamini eksikliği değerlendirildiğinde McNally ve arkadaşlarının [24] Kanada’da 2005-2008 yıllarında 6 ay-13 yaş arası 199 kronik hastalığı üzerine akut hastalık eklenmiş ÇYBÜ hastaları değerlendirilmiş, D vitamini eksikliği %70 olarak bulunmuştur. Rey ve arkadaşlarının [179] İspanya’da 2014 yılında ÇYBÜ’de yatan kronik hastalık zemininde üzerine akut hastalık eklenen 64

hastada D vitamini eksikliğini %34 olarak bulmuştur. Ülkemizde 2014 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ÇYBÜ'ne yatırılan ve kronik hastalık üzerine akut hastalık eklenen 20 çocuk değerlendirildiğinde D vitamini eksikliğı %20 olarak tespit edilmiştir [181]. Çalışmamızda ÇYBÜ'de kronik hastalık zemininde üzerine akut hastalık eklenen 202 hastanın D vitamini eksikliğini %62,4 olarak tespit ettik. Sonucumuzun Kanada'daki çalışmayla benzer, diğer çalışmalardan ise yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmamız kronik hastalık üzerine akut hastalık eklenen vakaların D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi ve vaka sayısının fazla olması nedeniyle diğer çalışmalardan avantajlı olmaktadır. Ayrıca ÇYBÜ'de yatıp kronik hastalık üzerine akut hastalık eklenen vakaların D vitamini seviyesini değerlendiren çalışma sayısı yetersizdir.

Tablo-12: ÇYBÜ'de yatan kronik hastalık üzerine akut hastalık eklenen hastaların D vitamini eksiklikleri

Araştırmacı, yıl, (kaynak)	Ülke	Toplam hasta sayısı	D vitamini eksikliğı (%)
McNally ve ark. 2008 [24]	Kanada	199	70
Rey ve ark. 2014 [179]	İspanya	64	34
İstanbul 2014 [181]	Türkiye	20	20
Bizim çalışma	Türkiye	202	62,4

Normal koşullarda insan vucudunda bulunan D vitamininin %90-95'i gibi büyük bir kısmı güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenmektedir. Bu sentez mevsimler, hava kirliliği düzeyi, ülkenin bulunduğu konum, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), güneşlenme saati ve süresi, cilt pigmentasyonu, giyinme tipi, koruyucu kremler gibi faktörlerden etkilenmektedir bağlıdır [38, 39].

Hastaların D vitamini düzeyleriyle hastaneye yatırıldıkları mevsim arasında ilişki saptanmış olan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan Lucidarme ve arkadaşları [14] Fransa'da 2010 yılında düşük D vitamini düzeyleriyle hastaneye ilkbahar ayında yatırılma arasında ilişki saptamışlardır. Madden ve arkadaşlarının [25] ABD'de 2012 yılındaki çalışmasında ise yaz ayında yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan çocuk hastaların D vitamini düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayulo ve arkadaşlarının [189] 2014 yılında ABD'de 1-21 yaş arası ÇYBÜ'de yatan çocuklarda yaptığı çalışmada yaz mevsiminde, kış ve ilkbahar mevsimine göre D vitamini eksikliği riski azalmaktaydı (OR %0,45,95 CI 0,2-1,0, p=0,054).

D vitamini eksikliğinin mevsimlerle anlamlı ilişkisi olmayan çalışmalarda mevcuttur. Rey ve arkadaşlarının [179] İşpanya'da 2014 yılındaki çalışmasında sonbahar ve kış aylarında başvuran hastalarda vitamin D değerleri daha düşük ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,761). Rey ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi çalışmamızda, hastaların D vitamini düzeyleriyle bakıldığı mevsim arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hastaların 98'i (%45,3) ilkbahar ve 55'i (25,4) kış aylarında yatan hastalardı. Bu da bize her mevsim D vitamini düzeyinin bakılması gerektiğini göstermektedir.

Ayulo ve arkadaşlarının [189] 2014 yılında 1-21 yaş arası ÇYBÜ’de yatan hastalarla yaptığı çalışmada D vitamini seviyesiyle serum Ca düzeyi arasında korelasyon tespit edilmiş ($p=0,005$), fakat aynı korelasyon D vitaminiyle iyonize kalsiyum arasında tespit edilememiştir. ($p=0,62$). McNally ve arkadaşlarının [24] Kanada’da altı farklı ÇYBÜ’ye 2005-2008 tarihleri arasında yatan 6 ay-13 yaş arası 326 hasta çocukta iyonize Ca seviyesi (1,04; 1,09), D vitamini eksikliği olanlarda daha düşük bulundu ayrıca hipokalsemiyle D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). Ponnarmeni ve arkadaşlarının [191] Hindistan’da 2015 yılında 1-12 yaş arasında ÇYBÜ’de yatan 124 hasta çocuk değerlendirildiğinde hipokalsemi, D vitamini eksikliği olanlarla, olmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,28$). Rippel ve arkadaşlarının [9] Avustralya’da 2012 yılındaki çalışmasında D vitamini eksikliği olanlarda serum Ca düzeyi daha düşüktü ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,17$). En düşük iyonize Ca düzeyi D vitamini eksikliği olan grupta 1,07 mmol/L, D vitamini eksik olmayan grupta 1,17 mmol/L idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$). Serum fosfor düzeyiyle D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,38$). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Aygencel ve arkadaşlarının [192] 2013 yılında Ankara’da erişkin yoğun bakım hastalarında yaptıkları benzer bir çalışmada da D vitamini yetersizliği olan hastalarda düşük kalsiyum ve düşük albumin düzeyleri arasında anlamlılık saptanmıştır. Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ’de 2016 yılında izlenen 205 hastadan D vitamini eksikliği olan gruptaki hastaların Ca seviyelerindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) [180]. Çalışmamızda D vitamini eksik olan hastaların diğer hastalara kıyasla Ca seviyeleride düşük olarak bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$).

Madden ve arkadaşlarının [25] ABD’de 2012 yılında yayınladığı ÇYBÜ’de yaptıkları çalışmada D vitamini seviyesini etkileyen bağımsız risk faktörleri; hasta yaşı, beyaz ırk olmakla beraber esmer olmayan ten rengi, yaz mevsimi, D vitamini desteği ve formula mama alımıydı. Ayyulo ve arkadaşlarının [189] 2014 yılında ÇYBÜ’deki çalışmasında ise D vitamini seviyelerini etkileyen bağımsız risk faktörleri hasta yaşı ve vücut kitle indeksiydi. ($p=0,005$, $p=0,03$). Ülkemizde 2016 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ’deki hasta yaşı (RR: -0,353; %95 GA: -0,084 - -0,036; $p<0,001$) ve hastaların kış mevsiminde yatışının (RR: -0,247; %95 GA: -11,492 - -3,366; $p<0,001$) D vitamini seviyeleri üzerine bağımsız prognostik etkide bulunduğu gösterilmiştir [180]. Çalışmamızda D vitamini seviyelerini etkileyen bağımsız risk faktörlerini hasta yaşı ve kronik hastalığının bulunması olarak belirledik. Hasta yaşı arttıkça D vitamini eksikliği artmaktadır. Bunun nedeni olarak Sağlık Bakanlığı’nın tüm bebeklere uyguladığı D vitamini profilaksisi ve adölesanların iskelet gelişimi, boy artışı için artan Ca ve D vitamini ihtiyacı olarak düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Çalışma, 417 vaka üzerinde yürütülmüştür. Çalışmamızda İnönü Üniversitesi ÇYBÜ’de yatan (A grubu) 327 (%78,4) çocuk yer almakta, kontrol grubunda (B grubu) ise sağlıklı 90 (%21,6) çocuk bulunmaktadır.
- ÇYBÜ’deki vakalar (A grubu) sadece akut hastalığı olanlar (A1 grubu=125) ve kronik hastalıkları üzerine akut hastalıkları eklenenler (A2 grubu=202) olmak üzere ikiye ayrılmıştır.
- Çalışma içerisinde yer alan 417 vaka, 223 (%53,5) erkek çocuk ve 194 (%46,5) kız çocuktan oluşmaktadır.
- Araştırma sırasında üzerinde çalışılan 417 vakanın D vitamini seviyeleri değerlendirildiğinde; 216 vakada (%51,8) D vitamini eksikliği, 70 vakada (%16,8) D vitamini yetersizliği tespit edilmiş, 131 vakada (%31,4) ise D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur.
- Tüm 417 vakanın D vitamini eksikliği ≤ 1 yaş için %41,9, 1-5 yaş için %46, >5 yaş için %71,7 olarak tespit edilmiştir. Bir yaşın altındaki bebeklerde, bir yaşın üstündeki çocuklara göre D vitamini eksikliğinin daha az görülmesinin sebebinin Sağlık Bakanlığımızca ilk bir yaş içerisindeki bütün bebeklere 400 U/gün D vitamini verilmesiyle ilişkili bir durum olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle bir yaşından sonra da D vitamini profilaksisi verilmesinin mevcut vitamin eksikliğinin giderilmesinde etkili olacağı kanaatindeyiz.
- Araştırmamızda her iki cinsiyet arasında D vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu tespit D vitamini tedavisi uygulanırken cinsiyet gözetilmemesi gerektiği fikrine ulaştırmıştır.
- Çalışma sırasında ÇYBÜ’de yatan sadece akut hastalığı olanlarla kronik hastalığı üzerine akut hastalığı eklenenler ve kontrol grubu içerisinde yer alan vakalarda D vitamini eksikliği ve tespit edildiği mevsim arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu sonuçla D vitamini tedavisinin her mevsimde yapılması gerektiği düşüncesine ulaşılmıştır.

- Çalışma sırasında incelenen vakalarda Ca seviyeleri düştükçe D vitamini seviyesinin de düştüğü görülmüştür. Bu paralellik Ca düşüklüğü görülen bir çocukta D vitamini eksikliğinin de olabileceği ihtimali üzerinde durulması ve vitamin düzeyleri kontrol edilerek eksiklik durumunda tedavisi verilmesi gerektiği sonucuna ulaştırmıştır.
- ÇYBÜ'de yatan hastaların 180'inde (%55) D vitamini eksikliği, 52'sinde (%16) D vitamini yetersizliği tespit edilmiş, 95 vakada (%29) D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur. Tespit edilen oranlar, D vitamini eksikliği ve yetersizliği görülen vaka sayısının fazla olduğu, bu nedenle ÇYBÜ'de yatan hastaların D vitamini seviyelerinin yakından takip edilmesi gerektiği ve eksikliği durumunda bir an önce giderilmesinin yerinde olacağı sonucuna ulaştırmıştır.
- ÇYBÜ'de yatan ve sadece akut hastalığı bulunan hastaların 54'ünde (%43,2) D vitamini eksikliği, 22'sinde (%17,6) D vitamini yetersizliği tespit edilirken, 49 vakada (%39,2) D vitamini düzeyi yeterli bulunmuştur.
- ÇYBÜ'de yatan ve kronik hastalığı üzerine akut hastalığı eklenen hastaların 126'sında D vitamini (%62,4) eksikliği, 30'unda (%14,9) D vitamini yetersizliği tespit edilirken, 46'sında (%22,8) vitamin düzeyi yeterli bulunmuştur. Tespit edilen bu oranlar kronik hastalığı bulunan vakaların D vitamini eksikliği açısından daha dikkatli takip edilmesi gerektiği sonucuna ulaştırmıştır.
- Kontrol grubundaki vakaların 36'sında D vitamini (%40) eksikliği, 18'inde (%20) D vitamini yetersizliği tespit edilmiş, 36'sında (%40) vitamin düzeyi yeterli bulunmuştur. Bu sonuçlar D vitamini eksikliğinin sağlıklı çocuklarda da önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, et al. European Male Ageing Study Group. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):947-954.
2. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B* 2010;101(2):142-149.
3. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):7-14.
4. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(158):1-235.
5. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxy vitamin d and 1,25-dihydroxy vitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-1349.
6. Amrein K, Venkatesh B. Vitamin D and the critically ill patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012 Mar; 15(2): 88-93.
7. Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct; 25(5): 769-781.
8. Matthews LR, Ahmed Y, Wilson KL, et al. Worsening severity of vitamin D deficiency is associated with increased length of stay, surgical intensive care unit cost, and mortality rate in surgical intensive care unit patients. *Am J Surg* 2012 Jul; 204(1): 37-43.
9. Rippel C, South M, Butt WW, et al. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* 2012 Dec; 38(12): 2055-2062.
10. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012 Nov; 36(6): 713-720.
11. Lee P, Nair P, Eisman JA, et al. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 2009 Dec; 35(12): 2028-2032.
12. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2011 Apr; 39(4): 671-677.
13. Lee P. How deficient are vitamin D deficient critically ill patients? *Crit Care* 2011; 15(2): 154.
14. Lucidarme O, Messai E, Mazzone T, et al. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010 Sep; 36(9): 1609-1611.
15. Reid D, Toole BJ, Knox S, et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 1006-1011.
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society: Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122, 398-417.
17. Gordon CM, DePeters KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158, 531-537.
18. Rippel C, South M, Butt WW, et al. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* (2012); 38:2055–2062.

19. Singhi SC, Singh J, Prasad R. Hypocalcaemia in a paediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2003;49: 298-302.
20. Lee P, Eisman JA, Center JR: Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009a: 360, 1912-1914.
21. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA: Parathyroid-vitamin D axis in critically ill patients with unexplained hypocalcemia. *Kidney Int Suppl* 1987;22: 225-228.
22. Maiya S, Allgrove J, Mok Q. Vitamin D deficiency and mortality and serious morbidity in infancy: time for action. *Arch Dis Child* 2006;91, A71.
23. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML: Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in U.S. children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124, e362-e370.
24. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, et al. Canadian Critical Care Trials Group: The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012;130:429-436.
25. Madden K, Feldman HA, Smith EM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012;130:421-428.
26. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11:345–386.
27. Yurdakök M. *Pediatric Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
28. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357, 266-281.
29. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int* 2003; 45: 509-511.
30. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;45:801–809.
31. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res* 2003; 164 :3-28.
32. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In *Clinical Paediatric Endocrinology* 1995;Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford.
33. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamini Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2008;4:1-7.
34. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289:8-28.
35. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res*. 2008 Mar;127:256-262.
36. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*. 2004. 29:664-673.
37. Morvová M Jr, Lajdová I, Spustová V et al. The effect of vitamin D(3) supplementation on intracellular calcium and plasma membrane calcium ATPase activity in early stages of chronic kidney disease. *Physiol Res*. 2015, 10;63 Suppl 4:p593-599.
38. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2007;5:34-41.
39. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? *Breastfeeding Medicine* 2008; 3: 239-250.
40. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, et al. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-241.
41. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34.
42. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov (erişim tarihi Mart 2015).

43. Gülcü D. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri. 2011, T.C. sağlık bakanlığı Bakırkoy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi çocuk kliniği, Uzmanlık tezi, 63 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. S. Erdal Adalı).
44. Değişli CM. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki hsp-90 ve ck-18 düzeyleri üzerine etkisi. 2010, Selçuk Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, doktora tezi, 94 sayfa, Konya.
45. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008;10:153-164.
46. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108-1110.
47. Specker BL, Valanis B, HertzbergV, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
48. Specker BL, Ho ML, Oestreich A. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992; 120: 733-739.
49. Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
50. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and as supplements. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):33-38.
51. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
52. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.
53. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları) Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri.2000.;1-38.*
54. Holick MF, Chen TCC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086.
55. Holick MF. Vitamin D: Extrasketal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400.
56. Ozkan B. Nutritional Rickets *J Clin Res Pediatr Endocrinol*.2010 Dec;2(4):137-143.
57. Oren Y, Shapira Y, Agmon-Levin N, et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment:a demographic and seasonal analysis;Isr Med Assoc J.2010 Dec;12(12):751-756.
58. Mitchell DM, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate; *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.2010 Feb;17(1):25-30. Review.
59. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-2072.
60. Kurdoğlu G. D Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1993: 427-32.*
61. Davenport ML, Uckun, Calikoglu AS. Pediatrician patterns of prescribing vitamin supplementation for infants: Do they contribute to rickets? *Pediatrics* 2004; 113: 179- 180.
62. Root VA, Regulation of mineral homeostasis. In: Rudolph AM, *Rudolph's Pediatrics*, London. Appleton Lange, 1996, pp 1837-1849.
63. Kulaylat NA. Hypocalcemic focal convulsions. *International Pediatrics* 2004; 19: 36-38.
64. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147-149.

65. Jones G, Strugnell S, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Revs* 1998; 78: 1193-8.
66. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, et al. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990 11(4): 345-386.
67. Broidman P, Dösel R, Anderson DC. Extra-endocrine functions of vitamin D. *Clin Endocrinol* 1985; 23(4): 445-460.
68. Fraser DR. Vitamin D. *Lancet* 1995; 345: 14-18.
69. Burnand B, Sloutskis D, Gionali F. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population. *Am J Nutr* 1992; 56: 537- 540.
70. Chesney RW. Metabolic bone disease In Berhman RE Nelson Textbook of Pediatrics,(eds), 15 Edition, Philadelphia. WB Saunders Company, pp 1985-1986.
71. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. In: Harper's Biochemistry, Murray RK (eds) 2th edition, Middle East Edition 1988: 502-510.
72. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.
73. Holick MF. Photobiology, physiology, and clinical applications for vitamin D. In: Goldsmith LA (ed). *Biochemistry and physiology of the skin*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1991: 928-956.
74. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995; 274: 1683–1686.
75. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–783.
76. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21: 296–302.
77. Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, et al. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months of age: a cross sectional study. I. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics* 1986; 77: 883-890.
78. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362–371.
79. Vasquez A, Manso G, Cannell J. The clinical importance of vitamin D (cholecalciferol) :A paradigm shift with implications for all healthcare providers. *CME* 2004; 10: 28–36.
80. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
81. Abdullah M, Bigras JL, McCrindle BW. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. *Can J Cardiol* 1999; 15: 699-701.
82. Robinson PD, Hogler W, Craig ME. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-568.
83. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-1257.
84. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100:1195-1199.
85. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ. (eds) *Disorders of bone and mineral metabolism*, 2th edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-174.
86. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelere D Vitamini Destek Programı (www.saglik.gov.tr/ACSAP) (Erişim Tarihi Haziran 2014).
87. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73–78.

88. Anderwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization. *Am J Physiol* 1984;246(6 Pt 1):E493-498.
89. Fukugawa M, Kurokawa K. Calcium homeostasis and imbalance. *Nephron* 2002;92 Suppl 1:41-45.
90. Suda T, Ueno Y, Fujii K, et al. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem* 2003;88:259-266.
91. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Bone* 2007;40:1517-1528.
92. Anderson PH, Atkins GJ, Findlay DM, et al. RNAi-mediated silencing of CYP27B1 abolishes 1,25(OH)2D3 synthesis and reduces osteocalcin and CYP24 mRNA expression in human osteosarcoma (HOS) cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:601-605.
93. Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets. *Endocrinology* 2001;142:3135-3141.
94. Panda DK, Miao D, Bolivar I, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004;279:16754-16766.
95. Dardenne O, Prud'homme J, Glorieux FH, et al. Rescue of the phenotype of CYP27B1 (1 α -hydroxylase)-deficient mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:327-330.
96. Anderson PH, Atkins GJ. The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism. *Mol Aspects Med* 2008;29:397-406.
97. Atkins GJ, Kostakis P, Pan B, et al. RANKL expression is related to the differentiation state of human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2003;18:1088-1098.
98. Rickard DJ, Kazhdan I, Leboy PS. Importance of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the nonadherent cells of marrow for osteoblast differentiation from rat marrow stromal cells. *Bone* 1995;16:671-678.
99. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:225-230.
100. Schwartz Z, Schlader DL, Swain LD, et al. Direct effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 on growth zone and resting zone chondrocyte membrane alkaline phosphatase and phospholipase-A2 specific activities. *Endocrinology* 1988;123: 2878-2884.
101. Rook GA. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:768-770.
102. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476-478.
103. Cadranet JL, Garabédian M, Milleron B, et al. Vitamin D metabolism by alveolar immune cells in tuberculosis: correlation with calcium metabolism and clinical manifestations. *Eur Respir J* 1994;7:1103-1110.
104. Adams JS, Modlin RL, Diz MM, et al. Potentiation of the macrophage 25-hydroxyvitamin D1 hydroxylation reaction by human tuberculosis pleural effusion fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:457-460.
105. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009 Apr 23; 7: 28.
106. Apperly FL. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. *Cancer Res* 1941;1:191-195.

107. Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *The Cancer J* 2010;161-169.
108. Wolosynska-Read A, Johnson CA, Trump DL. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Clin Endocrinol & Metab* 2011;25:605-615.
109. Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1,25-OH(2)D3 and malign melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell culture. *Endocrinology* 1981;108:1083-1086.
110. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of Vitamin D and calcium in Type 2 diabetes. A systemic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007; 92: 2017-2029.
111. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life threatening infant heart failure. *Heart* 2008 May; 94(5): 581-584.
112. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006 Sep; 92(1): 39-48.
113. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-710.
114. Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, et al. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia* 1986; 29: 34-38.
115. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-1257.
116. Takiishi T, Gysemans C, Boullion R, et al. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:419-446.
117. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.
118. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, et al. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the off spring. *Diabetologia* 2000;43:1093-1098.
119. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.
120. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999;42:51-54.
121. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-517.
122. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-197.
123. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-572.
124. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004 Dec; 27(12): 2813-2818.
125. Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, et al. R. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol* 2008 Feb; 194(1-2): 7-17.

126. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet neurology* 2010; 9(6): 599–612.
127. Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010 Sep; 10(5): 389-396.
128. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain* 2010 Jul; 133(Pt 7): 1869-1888.
129. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse med* 2011; 40(1): 349–356.
130. Arnsen Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007 Sep; 66(9): 1137-1142.
131. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. ; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004 Jan; 50(1): 72-77.
132. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep; 70(9): 1569-1574.
133. Koli K, Keski-Oja J. 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells. *Cell Growth Differ* 2000; 11: 221-229.
134. Dobak J, Grzybowski J, Liu FT, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 increases collagen production in dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 1994; 8: 18-24.
135. Yim S, Dhawan P, Ragonath C, et al. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403–410.
136. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jul; 126(1): 52-58.e5.
137. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010 May; 125(5): 995-1000.
138. Li F, Peng M, Jiang L, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration* 2011; 81(6): 469-475.
139. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(4): 563–567.
140. Termorshuizen F, Wijga A, Gerritsen J, et al. Exposure to solar ultraviolet radiation and respiratory tract symptoms in 1-year-old children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20(5): 270–271.
141. Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 714–717.
142. Cannell JJ, Zasloff M, Garland CF, et al. On the epidemiology of influenza *Virology* 2008; 5: 29.
143. Hope-Simpson RE. The transmission of epidemic influenza. New York, Plenum Press, 1992.
144. Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994; 40(1): 58.

145. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol* 2011; 50(3): 194–200.
146. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1129–1140.
147. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school children. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1255-1260.
148. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37(1): 113–119.
149. Luong K, Nguyen LT. Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis. *Am J Med Sci* 2011; 341(6): 493–498.
150. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *J Pediatr* 2010; 156(5): 698-703.
151. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009; 15(5): 43.
152. Watanabe E, Hirasawa H, Oda S, et al. Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications. *J Trauma* 2005 Nov; 59(5): 1181-9; discussion 1189-1190.
153. Van den Berghe G, Van Roosbroeck D, Vanhove P, et al. Bone turnover in prolonged critical illness: effect of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Oct; 88(10): 4623-4632.
154. Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-1090.
155. Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1985;44:1138-1141.
156. Neveu I, Naveilhan P, Mena C, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994;38:214-220.
157. Fu GK, Lin D, Zhang MY, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997;11:1961-1970.
158. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
159. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, et al. Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport* 1993;5:255-257.
160. Prüfer K, Veenstra TD, Jirikowski GF, et al. Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1999;16(2):135-145.
161. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, et al. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc* 2011 Mar; 12(3): 208-211.
162. American Academy of Pediatrics: Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics* 2003; 4: 908-910.
163. Canadian Pediatric Society, Indian and Inuit Health Committee. Vitamin D supplementation in Northern Native Communities (position statement). *Pediatr Child Health* 2002; 7: 459-463.
164. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, et al. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003 Oct-Dec; 45(4): 315-320.

165. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000 Mar; 23(3): 173-177.
166. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
167. Erol M, İşman FK, Kucur M, et al. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Turk Ped Arş.* 2007; 42: 29-32.
168. Garcia-Careaga M, Kerner JA. Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed. Saunders; Philadelphia; 2003; pp:1257-1272.
169. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008 Dec; 88(6): 1519-1527.
170. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jul; 96(7): 1911-1930.
171. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)2D measurements. *J Bone Miner Res* 2007 Nov; 22(11): 1668-1671.
172. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, et al. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 Jul; 121(1-2): 452-455.
173. Pasquali M, Mandanici G, Conte C et al. Understanding the different functions of vitamin D. *G Ital Nefrol* 2009;26 Suppl 46:53-57.
174. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Effects of above average summer sun exposure on serum 25OH vitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4952-4956.
175. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007;178(1):145-153.
176. <http://www.vitaminCouncil.org/newsletter/2005-nov.shtml>.
177. Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009 Nov; 12(6): 634-639.
178. Melamed ML, Michos ED, Post W et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008 Aug 11; 168(15): 1629-1637.
179. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* 2014 Mar-Apr; 90(2): 135-142.
180. Çiğdem H. Kritik hasta çocuklarda d vitamini eksikliğinin sikliği ve prognozla ilişkisi uzmanlık tezi. Samsun Ondokuz Mayıs üniversitesi 01.2016.
181. Güneş N. Yoğun bakım hastalarında D vitamini düzeyi takibi uzmanlık tezi. İÜ Cerrahpaşa tıp fakültesi. 2014
182. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009 Mar 23; 169(6): 626-632.
183. Maguire JL, Birken CS, O'Connor DL, et al; for the TARGet Kids! Collaboration. Prevalence and predictors of low vitamin D concentrations in urban Canadian toddlers. *Paediatr Child Health* 2011;16(2):e11-e15.
184. Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD et al. Risk Factors for Variation in 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 Concentrations and Vitamin D Deficiency in Children. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):0000–0000.

185. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics* 2009;124:1404-1410.
186. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:505-512.
187. Andıran N, Çelik N, Akça H et al. Vitamin D deficiency in children and adolescent. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:25-29.
188. Akman AO, Tumer L, Hasanoğlu A et al. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011;53:968-973.
189. Ayulo M Jr, Katyal C, Agarwal C et al. The prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with disease severity in an urban pediatric critical care unit. *Endocr Regul.* 2014;48:69–76.
190. Hebbar KB, Wittkamp M, Alvarez JA et al. Vitamin D Deficiency in Pediatric Critical Illness. *J Clin Transl Endocrinol.* 2014;1:170–175.
191. Ponnarmeni S, Angurana SK, Singhi S et al. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatrics and International Child Health.* 2015;10:1-7.
192. Aygencel G, Turkoglu M, Tuncel AF et al. Is vitamin d insufficiency associated with mortality of critically ill patients? *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 856747.