



**0-18 YAŞ ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE D VİTAMİNİ
TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Cüneyt KARAGÖL

**DOKTORA TEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
SOSYAL PEDIATRİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

AĞUSTOS 2022

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Cüneyt KARAGÖL

05/08/2022

0-18 YAŞ ÇOCUKLARDA D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Doktora Tezi)

Cüneyt KARAGÖL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2022

ÖZET

Sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği sıklığı oldukça yüksektir ayrıca vitamin D profilaksisi kullanımı bir yaşından sonra istenen düzeylerin oldukça gerisindedir. Bu çalışmanın amacı sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği sıklığının ve vitamin D düzeylerini etkileyen faktörlerin belirlenmesidir. Çalışmamız da Ankara ilinde, referans bir çocuk hastanesinde tüm yıl boyunca değerlendirilen, 0-18 yaş arası 3368 sağlıklı çocuk ile 182 obez çocuğun vitamin D düzeyleri, geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. D vitamini düzeyleri, eksiklik (<12 ng/mL), yetersizlik (12-20 ng/mL), yeterlilik (>20 ng/mL) olarak kategorize edildi. D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı sağlıklı çocuklarda, sırasıyla %18-24,9 ve obez çocuklarda %37,3-50,5 olarak bulundu. D vitamini eksikliği açısından en yüksek risk grubunun adolesan kızlar olduğu belirlendi ayrıca D vitamini eksikliği ilkbahar ve kış aylarında daha sık bulundu. Günlük profilaktik D vitamini alan sağlıklı olgularda, almayanlara göre, D vitamini eksikliği ve yetersizliği sıklığı (%25.3) anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p<0.05$). Sonuç olarak, bu çalışmada D vitamini eksikliğinin sağlıklı çocuklar için hala önemli bir sorun olmaya devam ettiğini ve günlük profilaktik D vitamini takviyesinin çocuklar için oldukça önemli olduğunu göstermiştir. Özellikle obez çocuklar ve sağlıklı ergenler başta olmak üzere tüm çocuklar için profilaktik D vitamini almaları ve yeterli güneş ışığına maruz kalmaları sağlanmalıdır. Ayrıca, sağlıklı çocukların vitamin D eksikliği yönünden taranmalarının gerekip gerekmediği yapılacak geniş katılımlı çalışmalarla tartışılmalıdır.

Bilim Kodu	: 1012.3
Anahtar Kelimeler	: Vitamin D eksikliği, Sağlıklı çocuk, Adolesan, Obez
Sayfa Adedi	: 75
Danışman	: Prof. Dr. Aysu DUYAN ÇAMURDAN

EVALUATION OF VITAMIN D LEVELS AND VITAMIN D TREATMENT IN
CHILDREN AGED 0 TO 18 YEARS

(Ph. D. Thesis)

Cüneyt KARAGÖL

GAZI UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

August 2022

ABSTRACT

The frequency of Vitamin D deficiency in healthy children is relatively high. Moreover, vitamin D supplementation in children is under the requested levels especially above age one. The aim of this study is to determine the frequency of vitamin D deficiency and the factors that influence vitamin D levels in healthy children. During the study period, 3368 vitamin D levels of healthy and 182 obese children, aged 0-18 years, were evaluated retrospectively. Vitamin D levels were categorized as deficiency (<12 ng/mL), insufficiency (12-20 ng/mL) and sufficiency (>20 ng/mL). The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency was found to be 18%-24.9% in healthy children and 37.3% - 50.5% in obese children respectively. It was found that, the highest risk group for vitamin D deficiency were adolescent girls. Furthermore vitamin D deficiency was more common in spring and winter time. The frequency of Vitamin D deficiency and insufficiency was significantly lower (25.3%) in patients who were assigned to daily supplementation of vitamin D ($p<0.05$). This study showed that vitamin D deficiency still remains a major problem for healthy children and daily supplementation of vitamin D is mandatory. Prophylactic vitamin D supplementation and adequate sunlight exposure should be provided for all children, in particular obese children and healthy adolescents. In addition, future studies may focus on screening for vitamin D in children who did not receive vitamin D supplementation.

Science Code : 1012.3

Key Words : Vitamin D deficiency, Healthy children, Adolescent, Obese

Page Number : 75

Supervisor : Prof. Dr. Aysu DUYAN ÇAMURDAN

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Doktora eğitimim sırasında ve doktora tezimin tüm aşamalarında sonsuz destek, öneri ve katkıları nedeni ile tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Aysu Çamurdan'a, doktora programım süresince bu alanda aldığım tüm eğitimlerdeki, bilimsel ve samimi destekleri için tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki, çalışma grubumu oluşturduğum Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi tüm hekimlerine çok teşekkür ederim. Tez hazırlama süresince destekleri nedeniyle Sayın Prof. Dr. Banu Çelikel Acar'a, Sayın Prof. Dr. Bahar Çuhacı Çakır'a, Sayın Başak Yalçın Burhan'a, Sayın Dr. Dilek Yapar'a ve son olarak tüm eğitim hayatım boyunca koşulsuz destekleri için eşim İlbilge'ye ve oğlum Gökhan'a çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vitamin D'nin Yapısı ve Özellikleri	3
2.2. Vitamin D'nin Ciltte Sentezi	3
2.3. Vitamin D'nin Diyetle Alınımı ve Emilimi	4
2.4. Vitamin D'nin Taşınması ve Depolanması	4
2.5. Vitamin D'nin Metabolizması.....	5
2.6. Vitamin D'nin Etkileri.....	6
2.6.1. Vitamin D'nin etki mekanizması	6
2.6.2. Vitamin D'nin kemik dokusu üzerine etkileri	7
2.6.3. Vitamin D'nin kemik doku dışı etkileri	8
2.7. Vitamin D Eksikliğinin Tanımı	12
2.8. Vitamin D Eksikliğinin Sıklığı.....	13
2.9. Vitamin D Gereksinimi ve Profilaksisi	16
2.10. Vitamin D Eksikliğinin Biyokimyasal ve Klinik Bulguları	17
2.11. Vitamin D Eksikliğinin Tedavisi.....	18
2.12. Vitamin D Eksikliği Risk Grupları.....	19

	Sayfa
2.12.1. Maternal vitamin D eksikliği	19
2.12.2. Anne sütü ile beslenme	20
2.12.3. Yetersiz güneş ışığı maruziyeti	20
2.12.4. Obezite	21
2.12.5. Vitamin D eksikliği ile ilişkili diğer nedenler.....	21
3. YÖNTEM.....	23
3.1. Araştırmanın Türü ve Popülasyonu.....	23
3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	23
3.3. Laboratuvar Parametrelerinin Çalışılması ve Değerlendirilmesi	25
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	27
4.2. Gruplar arasında D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi.....	34
4.2.1. Gruplar arasında düşük ve normal D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi.....	34
4.2.2. Vitamin D düzeyi düşük olan olgularda, gruplar arasında, eksik ve yetersiz D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi.....	37
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	55
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	65
EK-1. Etik Kurul Karar Belgesi.....	66
ÖZGEÇMİŞ	69

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Çocuklarda serum vitamin D düzeylerine göre kabul görmüş tanımlamalar. ..	13
Çizelge 2.2. Ülkemizde çocuklarda yapılan vitamin D eksikliği sıklık çalışmaları	15
Çizelge 4.1. Sağlıklı çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D durumu	27
Çizelge 4.2. Sağlıklı çocuklarda cinsiyete göre vitamin D durumu	28
Çizelge 4.3. Sağlıklı çocuklarda mevsimlere göre vitamin D durumu	29
Çizelge 4.4. Sağlıklı çocuklarda yaşadıkları illere göre vitamin D durumu	29
Çizelge 4.5. Sağlıklı çocuklarda profilaktik D vitamini kullanımına göre vitamin D durumu	30
Çizelge 4.6. Obez çocuklarda vitamin D durumu	31
Çizelge 4.7. Olguların kontrol değerlendirilmeleri ve özellikleri	33
Çizelge 4.8. Sağlıklı çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	35
Çizelge 4.9. Sağlıklı çocuklarda cinsiyet gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	35
Çizelge 4.10. Sağlıklı çocuklarda mevsimlere göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	36
Çizelge 4.11. Sağlıklı çocuklarda yaşadığı il gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	36
Çizelge 4.12. Sağlıklı çocuklarda profilaksi alma durumuna göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	37
Çizelge 4.13. Sağlıklı çocuklarda obezite gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	37
Çizelge 4.14. D vitamini düşük çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	38

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.15.D vitamini düşük çocuklarda cinsiyet gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	38
Çizelge 4.16.D vitamini düşük çocuklarda mevsim gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	39
Çizelge 4.17.D vitamini düşük çocuklarda yaşadığı coğrafi bölge gruplarına göre vitamin D düzeylerinin dağılımının karşılaştırılması	39
Çizelge 4.18.D vitamini düşük çocuklarda profilaksi gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	40
Çizelge 4.19.D vitamini düşük çocuklarda obezite gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması	40
Çizelge 4.20.D vitamini düşüklüğü üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi	41

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Vitamin D'nin metabolizması.....	6
Şekil 2.2. Vitamin D eksikliği risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar	9
Şekil 3.1. Çalışma grubunun oluşturulması	24
Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre profilaktik D vitamini kullanımı sıklığı	30
Şekil 4.2. Tedavi verileri değerlendirilen olgular	32
Şekil 4.3. Takip verileri değerlendirilen olgular.....	33
Şekil 4.4. D Vitamini Düzeyine Göre Sağlıklı Olguların Dağılımı	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
Ca	Kalsiyum
P	Fosfor
PTH	Paratroid hormon
25(OH)D₃	25 Hidroksi Vitamin D
1-25(OH)₂D₃	1-25 Dihidroksi Vitamin D
ng/ml	nanogram/mililitre
nmol/L	nanomol/litre
Kısaltmalar	Açıklamalar
ALP	Alkalın fosfataz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
UV-B	Ultraviyole B
DBP	Vitamin D bağlayıcı protein
VDR	Vitamin D reseptörü
AAP	Amerika Pediatri Akademisi
IU	İnternasyonal ünite
VKİ	Vücut kitle indeksi
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti

1. GİRİŞ

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az besin doğal olarak D vitamini içerir bu nedenle dermal sentez, D vitaminin en önemli doğal kaynağıdır. Diyet veya dermal sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve vücutta aktif metabolitlerine enzimatik olarak dönüşümü gerekir. D vitamini, karaciğerde enzimatik olarak D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (kalsidiol) ve daha sonra böbrekte, vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüştürülür [1, 2].

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması ile olan yakın ilişkileri nedeniyle önemli bir klinik role sahiptir. Enterosit farklılaşması ile kalsiyumun (Ca) bağırsaktan emilimini arttırmak en önemli etkisidir. Bununla birlikte intestinal fosfat (P) emiliminin uyarılması, paratiroid hormonunun (PTH) paratiroid bezinden serbest bırakılması, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi, PTH'nin neden olduğu osteoklast aktivasyonu ve kemik rezorpsiyonunu sınırlaması vitamin D'nin kemik metabolizması üzerine önemli diğer etkileridir [1-3]. Gerçekten de vitamin D eksikliğinin en önemli bulguları iskelet sistemi üzerine olan olumsuz etkilerdir. Rikets büyüyen kemik ve kırıkta mineralizasyonunun yetersizliğine işaret eder, bebekler ve küçük çocuklarda D vitamini eksikliğinin temel sonucudur. Osteomalazi ise bozulmuş kemik mineralizasyonunu yansıtır. Herhangi bir yaş grubunda gelişebilir ama sıklıkla geç ergenlerde ve yetişkinlerde D vitamini eksikliğinin bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Vitamin D'nin kemik dışı etkileri daha az bilinmesine rağmen oldukça önemlidir. Özellikle immün-modülatuar etkisi nedeniyle eksikliğinde pnömoni gibi bir çok enfeksiyon hastalığına yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte kanser insidansında artış, kardiyovasküler mortalitede artış, diyabetes mellitus ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklarda artış ile astım ve diğer alerjik hastalıklarda artış vitamin D eksikliğinde sıkça bildirilmiştir [3, 4].

Vitamin D'nin normal değerleri konusunda tartışmalar hala devam etmektedir. Çocuk Endokrinoloji Birliği 2011 yılında yayınladığı klavuzunda, kan vitamin D düzeyi 20-29 ng/ml arasında ise yetersizlik, <20 ng/mL ise eksiklik olarak tanımlamasına rağmen literatürde sıklıkla kabul gören 2016 yılında yayınlanan Uluslararası Uzlaşım Önerilerine göre ise vitamin D düzeyi 12-20 ng/ml arası yetersizlik, 12 ng/ml nin altı eksiklik olarak

bildirilmiştir. Bu sınır değerler vitamin D'nin kemik metabolizması üzerine etkileri dikkate alınarak hazırlanmıştır, vücuttaki kemik dışı diğer etkileri için sınırlar hala bilinmemektedir [6,7].

Vitamin D'nin diyetle alımı oldukça sınırlı olduğu için yetersizlik/eksikliği oldukça sık görülmektedir. Bu sıklık toplum kökenli çalışmalarda %15 olarak bildirilirken bu oran değişik çalışmalarda %90'lara kadar çıkmaktadır. Özellikle 0-24 ay arası çocuklar, adolesanlar, doğurganlık çağındaki kadınlar, gebe ve emziren kadınlar ile yaşlılar risk altındadırlar. Eksiklik riski özellikle güneşe maruziyetin azaldığı kutuplara yakın bölgelerde yaşayan (40. Paralel ve üstü), koyu ciltli, obez insanlarda daha sık görülür [8, 9]. Tüm dünyada yüksek insidansı nedeniyle vitamin D eksikliğinin küresel bir halk sağlığı sorunu olduğu açıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu artmış sıklığa dikkat çekerek ömür boyu, düzenli olarak profilaktik D vitamini alınmasını önermiştir [10].

Ülkemiz vitamin D eksikliği açısından yüksek riskli bölgededir. Bu nedenle çalışmamızda 1 ay- 18 yaş arasındaki, sağlıklı çocuklardaki vitamin D düzeyleri retrospektif olarak belirlenerek, olguların klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi ve takip verileri değerlendirilmiş ve aşağıdaki sorulara cevap aranmıştır. Vitamin D eksikliğinin çocuklarda sıklığı nedir ve değişik yaş gruplarında eksiklik açısından fark var mıdır? Yaşanan coğrafi bölge ve mevsim vitamin D düzeyini nasıl etkilemektedir? Obez çocuklarda durum sanıldığı kadar kötü müdür? Sağlıklı çocuklarda profilaktik D vitamini kullanma sıklığı nedir? Profilaksi kullanan çocuklarda Vitamin D eksikliği sıklığı daha düşük müdür? Vitamin D tedavisi alan çocuklarda takip ve tedavide en sık yapılan hatalar nelerdir? Bu soruların cevapları, günlük pratikte sık karşılaşılan Vitamin D eksikliği ile ilgili süregelen tartışmalara ışık tutacak ve klinisyenlere yol gösterecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D'nin Yapısı ve Özellikleri

Kolekalsiferol (vitamin D) dört halkalı bir kolesterol omurgasına sahip yağda çözünen bir vitamindir. Yapısal olarak hormonlara özellikle steroidlere benzer. Vitaminler; spesifik enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alan ve vücutta sentez edilemeyen ya da yetersiz miktarlarda sentezlenebilen organik bileşenlerdir. Normal vücut fonksiyonlarının devamı için günlük yeterli düzeyde alınmaları şarttır çünkü vitaminler kanda çok düşük miktarlarda bulunurlar [11]. Vitamin D için bu durum farklıdır, vitamin D'nin ana kaynağı deride güneş ışığı etkisiyle kolesterolden sentezidir çünkü çok az besin doğal olarak vitamin D içerir [2, 12].

Vitamin D hedef dokulardaki hücre içi reseptörlerine bağlanır ve bu hücrelerde gen transkripsiyonunu düzenler. Birçok hücrede vitamin D resöptörü mevcuttur [13]. Asıl etkisini ince bağırsak hücrelerinde (enterosit) farklılaşmaya neden olarak gösterir. Vitamin D'nin ince bağırsaktan Ca ve P emilimini artırması nedeniyle ana etkisinin kemik metabolizmasıyla ilgili olduğu bilinse de son yıllarda anti enflamatuvar, anti neoplastik, immün modülatör etkileri özellikle ilgi odağı olmuştur [14, 15]. Aslında çocuklarda D vitamini eksikliğine bağlı görülen raşitizm ve osteomalazi, güneşe az çıkma, malabsorbsiyon sendromları ve bazı ilaçların kullanımı (antiepileptikler, steroid vb) dışında artık yaygın değildir. Sıklıkla günlük pratikte halsizlik, eklem kas ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvuran hastalarda düşük serum vitamin D düzeyi saptanması ile karakterize sublinik vitamin D eksikliği çok daha yaygındır [2]. D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır.

2.2. Vitamin D'nin Ciltte Sentezi

Previtamin D₃, güneş ışığına yani ultraviyole B'ye (UV-B) maruz kalma esnasında deride 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃) enzimatik olmayan bir reaksiyon ile sentezlenir. Previtamin D₃ daha sonra ısıya bağlı bir yeniden düzenleme ile vitamin D₃' e dönüşür. Deride kolekalsiferol aşırı sentezlenir ise, UV-B ısınlarının etkisiyle foto izomerlerine

dönüştürülür. Biyolojik olarak inaktif olan metabolitler (lumisterol; takisterol vb) oluşur ve vücuttan atılır, bu reaksiyon gereksiz ya da aşırı D vitamini sentezini önleyen ve D vitamini intoksikasyonundan koruyan önemli bir fizyolojik mekanizmadır. Deride vitamin D sentezi son derece etkindir. Kolların ve yüzün kısa süreli güneş ışığına maruz kalmasının günde yaklaşık 200 IU vitamin D alınmasına eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir [16-18]. Bununla birlikte, bireysel olarak yeterli günlük güneş ışığına maruz kalma süresi değişkendir çünkü ciltte vitamin D sentezi cilt tipine, cilt rengine, yaş, enlem, mevsim ve günün saatine göre değişir [18-20].

2.3. Vitamin D'nin Diyetle Alınımı ve Emilimi

Ergokalsiferol (vitamin D₂) özellikle hayvansal kaynaklı besinlerde bulunsa da günlük yeterli ihtiyacı karşılayacak bir vitamin D₂ kaynağı yoktur. Somon, ringa, sardalya gibi yağlı balıkların karaciğerinde en bol bulunur. Bunun dışında yumurta, süt, peynir, havuç ve mantarda eser miktarda bulunur [21]. Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir, 1 litre anne sütü yaklaşık 40-60 IU D vitamini içerir [22]. Günlük ihtiyacın 400 IU/Gün olduğu düşünülürse bu düzey oldukça düşüktür. Diyetteki vitamin D₂'nin büyük çoğunluğu ince bağırsaktan emilir, bu emilim için safra oldukça önemlidir. İnflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı, kistik fibroz, pankreas yetmezliği ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi emilim bozukluklarında hem diyetle alınan vitamin D₂ hem de tedavide kullanılan vitamin D₃ emilimi de bozulur. Bu hastalıklar sıklıkla düşük vitamin D düzeyleriyle birliktedir. Emilen vitamin D₂ lenfatik sistemde şilomikronlara katılarak sistemik dolaşıma geçer [11].

2.4. Vitamin D'nin Taşınması ve Depolanması

Kanda hem diyetle alınan hem de ciltte sentezlenen vitamin D, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak taşınır. Diyetle alınan vitamin D₂'nin DBP'ye olan afinitesi, ciltte endojen üretilen vitamin D₃'e göre oldukça düşüktür. Dolayısıyla yarı ömrü daha kısadır, bu durum tedavide vitamin D₂ içeren preparatların tercih edilmemesinin en önemli sebebidir.

Vitamin D'nin büyük bir kısmı yağ ve kas dokuda depo edilir, bu sayede yarı ömrü 60-80 güne kadar uzar. İhtiyaç halinde yağ dokudan dolaşıma salınır. Tüm vitamin D'nin sadece %1-3 gibi küçük bir kısmı kanda serbest dolaşır. Hedef dokuda, reseptör düzeyinde etkili olabilmesi için önce karaciğere daha sonra böbreklere taşınarak burada aktif vitamin D oluşumu ile tamamlanan bir dizi enzimatik reaksiyonla metabolize edilir [23, 24].

2.5. Vitamin D'nin Metabolizması

Kanda DBP ye bağılı dolaşan vitamin D₃ karaciğere taşınarak hepatosit içine alınır. Mikrozomal sitokrom P450 sisteminde bulunan 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile hidroksilasyona uğrar. Kimyasal olarak 25. pozisyona bir hidroksil grubu eklenir ve 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) yani kalsidiol oluşur. Kalsidiol, D vitamininin dolasında en fazla bulunan formudur. Yarı ömrü 15-20 gün olup depo vitamin D'yi en iyi yansıtan kan parametresidir [6, 25].

25-hidroksivitamin D₃ daha sonra böbreklere DBP aracılığı ile taşınır burada özellikle proksimal tübül hücrelerine girişı, reseptör aracılı kolaylaştırılmış endositoz ile olur. Renal tübül hücrelerinde bulunan ve DBP ye bağılı vitamin D₃ için bir reseptör görevi gören kübilin ve megalin proteinleri burada kritik bir görev alır. Bu proteinlerin eksikliği ciddi vitamin D eksikliği ile sonuçlanır [26]. Böbrek tübül hücresi içinde 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) ve 24 alfa hidroksilaz (CYP24) olmak üzere 2 enzim sistemi vardır. Her iki enzimde mitokondriyal sitokrom P450 sisteminin üyeleridir. 24 alfa hidroksilaz enzimi ile hidroksillenirse vitamin D inaktif forma dönüşerek vücuttan atılır.

1 alfa hidroksilaz enzimi 25(OH)D₃ ün 1. pozisyonuna, hidroksil bileşigi ekleyerek 1-25 dihidroksi vitamin D₃ (1-25 (OH)₂ D₃) yani kalsitriol oluşumunu sağlar. Kalsitriol vitamin D'nin hedef dokuda asıl etkisinden sorumlu aktif formudur. Bir alfa hidroksilaz enzimi böbrek dışında enterositler, cilt, kemik, vasküler endotelial hücreler ve akciğer ve makrofajlarda da bulunur [27, 28]. Buralarda sentezlenen kalsitriol daha çok lokal etkilidir, bu durum sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkların seyrinde görülen hiperkalsemi ve hiperkalsiüriinin asıl nedenidir. Sarkoidozda aktive olan makrofajlar tarafından, PTH'dan bağımsız artan 1 alfa hidroksilaz aktivitesi ve dolayısıyla kalsitriol düzeyleri özellikle akciğer ve lenf düğümlerinde meydana gelir. Vitamin D sentezinde anahtar enzim olan, 1 alfa hidroksilaz enzimi özellikle serum Ca ve P düzeyi azaldığında artan PTH etkisiyle aktive olarak aktif 1-25 (OH)₂ D₃ oluşumunu uyarır. Kan Ca, P ve PTH düzeyi normal olduğu durumlarda 24 alfa hidroksilaz enzimi aktivitesi artarken hem kalsidiol hem de kalsitriolü inaktif metabolitlerine dönüştürür. Bu iki enzim ile birlikte hepatositlerdeki 25 hidroksilaz enziminin aktivitesi kan vitamin D düzeyini dar sınırlarda normal tutmayı sağlar [27, 29]. Şekil 2.1 de vitamin D metabolizması şematize edilmiştir.

çok bir steroid hormon gibi davranmaktadır [32]. Vitamin D, hücre genomunda Vitamin D response element olarak da bilinen bölgeye bağlanır ve gen transkripsiyonunu regüle ederek asıl etkisini gösterir. Hücre genomunda etkilediği bölgenin oldukça büyük olması vitamin D'nin kemik metabolizması üzerine etkileri yanı sıra antineoplastik, immunmodulator gibi diğer geniş etkilerini de açıklar. Vitamin D'nin genom üzerine etkisi dışında Ca gibi iyonların hücre zarından geçişini etkileyerek ya da hücre içi sinyal yollarını aktive eden daha hızlı non-genomik etkileri de vardır [33, 34].

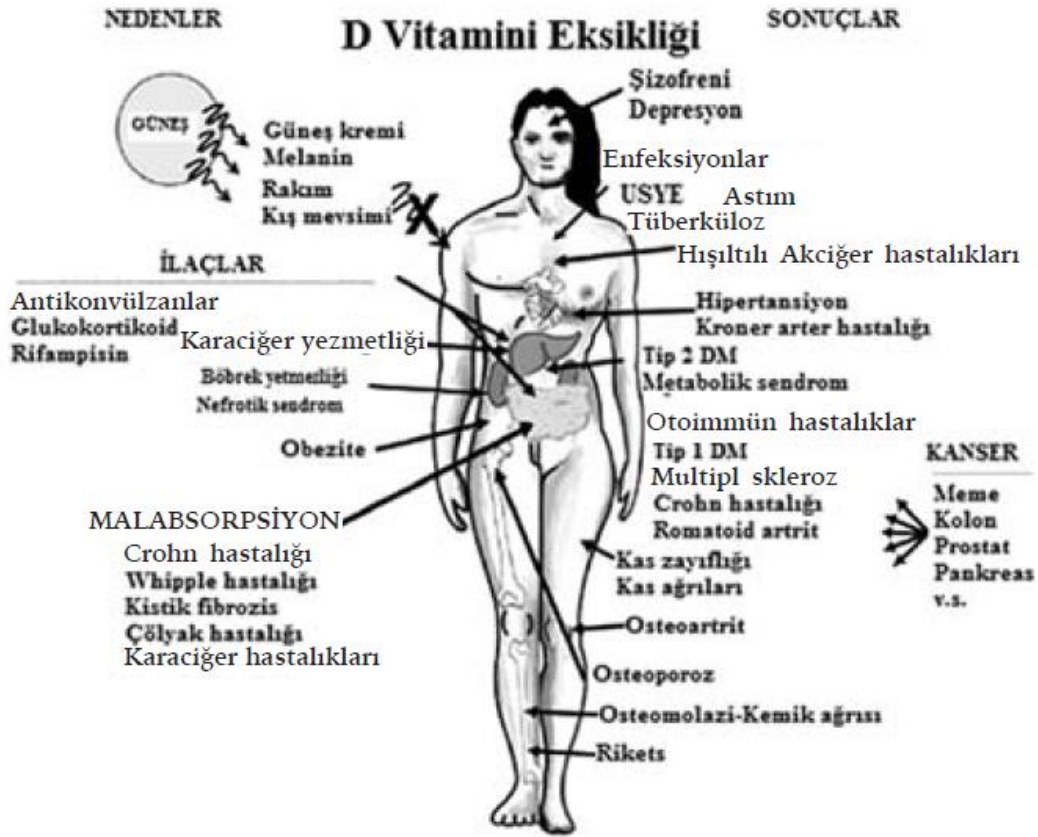
2.6.2 Vitamin D'nin kemik dokusu üzerine etkileri

Çocuklarda vitamin D eksikliğinin en önemli sonucu riketstir (raşitizm). Çocuklarda rikets terimi hemen her zaman D vitamini eksikliğinin bir sonucu olarak görülür. Büyüme plağının yetersiz ve defektif mineralizasyonu sonucu gelişen metabolik bir kemik hastalığıdır. Rikets sıklıkla 18 aydan önce, en sık da 4-12 ay arasında görülür. Şiddetli ve uzun süreli D vitamini eksikliği, iskeletin global olarak zayıf mineralizasyonuna neden olur. Uzun kemik epifizleri, metafizler ve kostokondral birleşkeler dâhil olmak üzere hızlı kemik büyümesinin olduğu alanlarda klinik ve radyolojik belirtiler görülür. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, kemik dokusunun mineralizasyon yetersizliği olarak bilinir hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülür. Riketsde iskelet deformiteleri sık görülürken osteomalazide kemik ağrıları gibi silik klinik bulgular daha ön plandadır [35, 36]. D vitamini eksikliğinde diyet ile alınan Ca'un %10-15'i, P'un %50-60'ı emilebilir. Azalmış vitamin D'nin bir sonucu olarak bağırsaktan Ca, P emilimi azalır. Ca düşüklüğü, PTH'nın salınımını artırır. PTH, renal tübüllerde kalsiyumun emilimini artırarak Ca düzeyini korur ama P geri emilimini azaltarak idrarda P kaybına neden olur. Ayrıca, iskeletten kalsiyum depolarını harekete geçirmek için olgun osteoklastların üretimini de artırır. D vitamini eksikliği olan çocuklarda serum Ca düzeyi genellikle normaldir. Ancak serum P düzeyi düşüktür ve bu nedenle osteoblastlar tarafından üretilen osteoidi mineralize etmek için gerekli olan kalsiyum-fosfor ürünü yetersizdir [13, 37, 38]. Bu nedenle, tipik olarak D vitamini eksikliğine bağlı riketsde serum Ca'u normal, P düzeyleri düşük veya normal, alkalın fosfataz (ALP) düzeyleri yüksek ve 25(OH)D₃ düzeyleri düşüktür. Sadece iskelettteki kalsiyum depoları tamamen tükendiğinde çocuk hipokalsemik hale gelir. Riketsde sekonder hiperparatiroidizmin bir sonucu olarak böbreklerde 1 alfa hidroksilaz aktivitesi arttığı için 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri normaldir, bu nedenle de D vitamini eksikliğinin belirlenmesinde 1,25(OH)₂D₃ ölçümünün hiçbir değeri yoktur [37-39]. Riketsin iskelet sistemi bulguları arasında fontanellerin geç

kapanması, frontal bossing, kraniotabes (yumuşak kafatası kemikleri), diyafragmatik bağların yumuşak alt kaburgaları çekmesiyle oluşan Harrison oluğu, kaburgaların kotokondrol bileşkelerinde raşitik rozari, el bileğinin genişlemesi ve distal radius ve ulnanın eğilmesi, femur ve tibia'nın progresif lateral eğilmesi (o bain deformitesi) görülebilir. İskelet deformiteleri genellikle uzun süredir devam eden riketsin bir sonucudur. Riketsin iskelet dışı belirtileri ise sıklıkla hipokalseminin bulgularıdır. Diş minesinin hipoplazisi kalsipenik riketsin tipik bir bulgusudur, kas tonusunun azalması, hipokalsemik nöbetler görülebilir ayrıca bu hastalar enfeksiyonlara daha yatkındırlar [7, 8, 37].

2.6.3 Vitamin D'nin kemik doku dışı etkileri

Vitamin D eksikliği sıklıkla rikets ile anılırken son yıllarda D vitamininin anti-proliferatif, pro-diferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması bu vitaminin kemik metabolizması dışı etkilerinin yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur [4]. VDR, insan vücudunda neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde bulunur bu nedenle eksikliğinde iskelet sistemi ile birlikte birçok organ ve sistemde etkileri görülür. (Şekil 2.2) Özellikle kas fonksiyonu, kanser ve bağışıklık, kardiyovasküler, endokrin ve metabolik sistem üzerindeki etkileri önemlidir [40].



Şekil 2.2. Vitamin D eksikliği risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar [4, 40].

Vitamin D'nin bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri yıllardır ilgi odağı olmuş ve araştırılmıştır. Vitamin D eksikliğinde, T ve B lenfositler, antijen sunan hücreler ve makrofajlar başta olmak üzere hemen hemen tüm bağışıklık sistemi hücreleri etkilenir. Başta otoimmün ve enfeksiyon hastalıkları olmak üzere bağışıklık sistemi ile ilgili hastalıklarla vitamin D eksikliği ile ilgili nedensellik ilişkisi hala tam anlaşılamamıştır [41].

Vitamin D dentritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin maturasyonunu, CD4 T lenfositlerin proliferasyonu ve farklılaşması ile B lenfositlerin immünglobulin üretimini baskılar. Dolayısıyla kazanılmış-adaptif bağışıklık sistemi üzerinde antienflamatuar ve düzenleyici etkileri vardır. Vitamin D eksikliğinde aktive olan ve aşırı uyarılan, lenfositlerden proinflamatuar sitokinlerin (IFN-Gama, IL-2, IL-3, TNF-Alfa) salınımı kontrolsüz bir şekilde artar. Artan bu sitokinler otoimmün, otoinflamatuar hastalıkların etyolojisinde rol alır. Vitamin D eksikliğinde multipl skleroz, Tip 1 diyabetes mellitus,

inflamatuvar barsak hastalıkları, astım ve romatolojik hastalıkların arttığı ya da etyolojisinde rol aldığı çalışmalarda bildirilmiştir [4, 42-44]

D vitamini, doğal bağışıklık sistemi üzerine etkilerini özellikle monositleri ve makrofajları aktive ederek gösterir. Bu hücrelerde VDR ve 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu yüksektir, enfeksiyon durumunda daha da artar. Bir enfeksiyon ajanı ile karşılaşan doğal bağışıklık sistemi hücrelerinde vitamin D'nin de etkisi ile defensin gibi antimikrobiyal peptitler ile oksijen radikalleri ürünleri artar. Bu ürünler hücre içine alınan mikroorganizmaların öldürülmesinde önemli rol alır [4, 41].

Vitamin D eksikliğinde sıklığı artan ya da daha ağır seyreden enfeksiyonlar arasındaki bu ilişki başta tüberküloz olmak üzere, pnömöni, üst solunum yolu enfeksiyonları ve son olarak COVID-19 ilişkili enfeksiyonlarda sıkça çalışılmıştır. Kışın artan solunum yolu enfeksiyonları sıklığının eşlik eden vitamin D eksikliği ile ilişkisini savunan bir hipotez de vardır. Çok çeşitli enfeksiyon hastalıkları göz önüne alındığında, hangi hedef grubun D vitamini takviyesi alması gerektiği ya da vitamin D'nin hangi düzeyinde enfeksiyon sıklığının arttığının belirlenmesi, konularında hala çalışmalara ihtiyaç vardır [45-47].

Vitamin D'nin malignite gelişimi üzerine etkileri bilinmektedir. Vitamin D'nin antiproliferatif etkisi, programlanmış hücre ölümünün indüksiyonu, invazyon, metastaz ve anjiogenezisin inhibisyonu gibi etkileri nedeniyle eksikliğinde kanser insidansında artış ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır [48]. Vitamin D düzeyinin kaçın altında bu etkilerinin azaldığı, ya da kanser insidansını azaltmak için gereken vitamin D düzeyi net bilinmemekle birlikte 20 ng/ml nin üzerinde tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Vitamin D eksikliği yanı sıra, VDR genindeki polimorfizmler de kanser riski ile ilişkilendirilmiştir [49]. Birkaç gözlemsel çalışma, serum vitamin D seviyeleri ile kanser arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bazıları D vitamini eksikliği ile kanser arasında bir ilişki olduğunu öne sürse de, diğer bazı çalışmalar daha yüksek D vitamini seviyelerinde bazı kanserlerin (örneğin pankreas) arttığını da göstermiştir [50]. Vitamin D'nin kolo-rektal, meme, prostat, cilt, akciğer kanseri ve hematolojik malignitelerle ilişkisi sıklıkla literatürde çalışılmış ve sıklıkla da zayıf bir korelasyon bulunmuştur [4, 41].

Vitamin D'nin özellikle erişkinlerde kardiyovasküler sistem üzerine etkileri tartışmalı olsa da bu konuda literatürde her geçen gün kanıtlar artmaktadır. Gözlemsel çalışmalar, düşük D vitamini ile hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu

gösterse de, randomize çalışmaların çoğu D vitamini takviyesinin kardiyovasküler yararını göstermemiştir [51, 52]. Özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kardiyomyopati ve obezite ilişkilendirilmiştir [53].

Vitamin D ile obezite arasındaki ilişki daha karışıktır. Obezlerde artmış yağ kitlesi nedeniyle depo edilen vitamin D düzeyinin yeterli olduğu fakat dolaşımdan çekilen fazla D vitamini nedeniyle obezlerde daha düşük ölçüldüğü düşünülmektedir. Bununla birlikte obezlerin daha az hareketli olduğu, güneş ışığı maruziyetlerinin yetersiz olduğu ayrıca vitamin D'den fakir beslendikleri fikri de ileri sürülmüştür. Bir başka görüş ise vitamin D eksikliğinin obeziteyi tetiklediğidir, bu bakış açısı literatürde daha fazla kabul görmüştür. Vitamin D eksikliğinde azalmış Ca ve dolayısıyla artan PTH etkisiyle 1 alfa hidroksilaz aktivitesi artar. Artmış aktif vitamin D adipozit hücrelerine Ca girişini artırır. Hücre içi artan Ca, lipolizin azalması lipogenezin artışına, dolayısıyla obeziteye neden olur. Obezite çocuklarda tip 2 diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabilir [54-56].

Vitamin D'nin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri arasında nörolojik sistem de vardır. Beyinde ve beyin omurilik sıvısında VDR ve 1 alfa hidroksilaz enzimi saptanmıştır. Nöronal proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve apoptoz üzerindeki etkileri sayesinde D vitamini beyin gelişiminde önemli olabilir. Şizofreni, depresyon, otizm, epilepsi veya Alzheimer hastalığı nedensel olarak vitamin D eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. Buna rağmen bu hastalıklarda başlanan vitamin D tedavisinin hastalığın prognozuna etkisinin saptanmamış olması nedeniyle bu konu belirsizliğini korumaktadır. Ayrıca bu hastalar güneş ışığına yetersiz maruz kaldıkları için vitamin D eksikliği bu grupta daha fazla saptanıyor olabilir [57-59].

Vitamin D eksikliğinin juvenil idiyopatik artritis, sistemik lupus eritematozus gibi romatolojik hastalıkların etiyolojisinde de önemli olduğu düşünülmektedir. Vitamin D'nin antienflamatuar etkisi, eksikliğinde görülen proinflamatuar sitokinlerdeki artış nedeniyle gerçekten de bu hastalıkların oluşumunda ve prognozunda rol oynuyor olabilir [60, 61].

Vitamin D eksikliği ile ilişkilendirilen diğer hastalıklar arasında inflammatuar barsak hastalıkları ve kolorektal kanserler, astım, kistik fibrozis ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının alevlenmesi, cilt hastalıklarından vitiligo, psöriazis, alopesi ile myopati ve kas güçsüzlüğü sayılabilir [3, 4, 41]. Tüm bu hastalıklarda vitamin D eksikliğine atfedilen

nedensellik ilişkisi veya kötü prognoz üzerine etkileri hala tartışılmaktadır bu konuyla ilgili geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

2.7. Vitamin D Eksikliğinin Tanımı

Vitamin D durumunu en iyi gösteren kan parametresi, serum 25(OH)D₃ düzeyidir çünkü 25(OH)D₃, D vitamininin dolaşımdaki ana formudur ve 2-3 haftalık bir yarı ömre sahiptir. Buna karşılık, aktif form olan 1-25(OH)₂D₃ yaklaşık 4 saatlik, çok daha kısa bir yarı ömre sahiptir ve 25(OH)D₃' e göre kan konsantrasyonu oldukça düşüktür. Ayrıca 1-25(OH)₂D₃ in kan düzeyi, Ca konsantrasyonundaki hassas değişikliklere cevap olarak dalgalanan PTH'a karşı çok hassastır. Serum 25(OH)D₃ düzeyi hem oral alınan D₂ hem de UVB etkisiyle ciltten sentezlenen D₃ türevlerinin toplam sonucunu ölçer. Bu nedenle her ikisini ayırt etmekte kullanılamadığı için eksikliğin nedeni konusunda fikir vermez.

Güvenilir tetkik yöntemleri arasında bir radyoimmünoanaliz, yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya sıvı kromatografi-kütle spektroskopisi yer alabilir. Testler arasındaki değişkenlik önemli bir problem olmaya devam etmektedir bu konuda uluslararası standartizasyon gerektiği vurgulanmaktadır [6, 15, 33].

Serum 25(OH)D' nin normal düzeyleri hala tartışılmaya devam etmektedir. Genel olarak iskelet sağlığı için belirlenen eşik değerler kullanılmaktadır ama iskelet sistemi dışı etkileri için ideal bir 25(OH)D₃ konsantrasyonu hala belirlenememiştir.

Vitamin D'nin cut-off düzeylerinin belirlenmesi için kullanılan metodların farklı olması bu belirsizliğin önemli bir nedenidir. Örneğin maksimum PTH baskılanmasını sağlayan yeterli düzeyin 27.5-30 ng/mL (67.5-75 nmol/L) aralığında olduğu bulunmuştur [62]. Bununla birlikte bağırsaklardan ideal Ca emilimini sağlayan en düşük 25(OH)D₃ konsantrasyonu 4.4 ng/mL'nin (11 nmol/L) altı olarak belirlenmiştir [63]. Diğer bir cut off belirleme yöntemi ise vitamin D eksikliğinin klinik olarak nihai son noktası olduğu düşünülen kırık önleme düzeyidir. Erişkinlerde 25(OH)D₃ ün 28-40 ng/mL (70-99 nmol/L) düzeylerinin kırık riskini azalttığı bulunmuştur [64]. Bu tartışmaların dışında çocuklarda riketsin kanıtları ve ALP gibi kemik döngüsü belirteçlerindeki yükselmeleri de serum 25(OH)D₃ sınırlarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Ayrıca DBP'deki ırksal değişkenlik de, popülasyonlar arasında serum 25(OH)D₃ düzeylerindeki farklılıkları açıklamaktadır [65]. Optimum serum

25(OH)D₃ konsantrasyonları hakkındaki tartışmalar göz önüne alındığında, D vitamini için yetersizlik ve eksiklik tanımlamalarında kullanılan sınırlar yalnızca yaklaşık değerlerdir.

2011 yılında Amerika Pediatrik Endokrinoloji Derneği vitamin D seviyeleri için referans aralığını belirlerken, ALP ‘deki değişiklikler, kemik yoğunluğu ve ideal kalsiyum emilimi gibi belirteçler ile raşitizm kanıtlarını kullanmıştır [6]. Literatürde kabul görmüş olan 2016 yılında yayınlanan, Uluslararası Uzlaşım Önerilerinde ise ideal D vitamini düzeyleri nutrisyonel riketsin önlenmesi için gereken minimum 25(OH)D₃ olarak belirlenmiştir. Nutrisyonel riketsin çok düşük vitamin D düzeylerinde bile ortaya çıkmayabileceği, bu durumun daha çok devam eden eksikliğin süresi ile ilgili olduğu da vurgulanmıştır [7]. Son olarak vitamin D ile ilgili ülkemizde Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi, Şubat 2018’de yayınlanmış ve benzer öneriler kabul edilmiştir [66]. Bu rehberdeki öneriler genel olarak uluslararası literatürde kabul edilen sınırlar ile uyumludur. Çizelge 2.1 de vitamin D düzeylerine göre literatürde kabul gören sınırlar özetlenmiştir.

Çizelge 2.1. Çocuklarda serum vitamin D düzeylerine göre kabul görmüş tanımlamalar.

	Tanımlama	D vitamini düzeyi, ng/ml (nmol/L)*
Amerika Pediatrik Endokrinoloji Derneği [6] 2011	Eksiklik	≤20 (50)
	Yetersizlik	21-29 (52,5-72,5)
	Normal	30-100 (75-250)
Uluslararası Uzlaşım Önerileri [7] 2016	Eksiklik	<12 (30)
	Yetersizlik	12-20 (30-50)
	Normal	>20 (50)
T.C. Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi [66] 2018	Eksiklik	<12 (30)
	Yetersizlik	12-20 (30-50)
	Normal	>20 (50)
	D vitamini intoksikasyonu	≥100 (250) ve baskılanmış PTH ve hiperkalsemi

*1 ng/ml=2.5 nmol/L

2.8. Vitamin D Eksikliğin Sıklığı

Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın olarak görülen, küresel bir pandemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, çocuklarda vitamin D eksikliğin genel prevalansı yaklaşık %15'tir

bu grupta %1-2 ağır eksiklik saptanmıştır [67]. Avrupa’da da benzer oranlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, ırk ve risk faktörlerindeki farklılıklar nedeniyle sıklığı farklı ülkeler ve alt popülasyonlar arasında önemli ölçüde değişmektedir.

Ülkemizde Alpdemir ve ark.’nın 2019 yılında bildirdiği 111.582 olgunun değerlendirildiği metaanalizde, genel popülasyonda vitamin D eksikliği prevalansı %63 bulunmuştur. Bu oran yenidoğanlarda %86,6, çocuklarda %39.8 ve yetişkinlerde %63.5 olarak bildirilmiştir [68]. Akman ve ark.’nın bahar aylarında Ankara’da yaptığı çalışmada çocuklarda eksiklik %8, yetersizlik %25.5 bulunmuştur [69]. Ülkemizde saptanmış en yüksek oran Karagözel ve ark.’nın Trabzon’da yaptığı bir çalışmada bulunmuş olup bu çalışmada adolesanlarda vitamin D eksikliği %82 bulunmuştur [70]. Ülkemizde vitamin D eksikliğinin sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalar Çizelge 2. 2 de özetlenmiştir.

Çizelge 2.2. Ülkemizde çocuklarda yapılan vitamin D eksikliği sıklık çalışmaları [68, 71].

İL	YIL	YAŞ	OLGU SAYISI	PARALEL (°N)	ÇALIŞMA GRUBU	ÇALIŞMA ZAMANI	EKSİKLİK YETERSİZLİK TANIMI	EKSİKLİK (%)	YETERSİZİK (%)
Kocaeli	2002	13-17 yaş	89	40	Sağlıklı kız adolesan	Kış	10-20 ng/ml	21.3	43.8
İzmir	2003	14-18 yaş	64	38	Sağlıklı kız adolesan	Kış-Yaz	15-30 ng/ml	54.9	25
Ankara	2007	1-16 yaş	849	40	Sağlıklı çocuklar	Nisan-Mayıs	20-30 ng/ml	8	25.5
Trabzon	2009	11-18 yaş	746	41	Sağlıklı adolesan	Tüm yıl	10-20 ng/ml	82	-
İstanbul	2014	3-17 yaş	280	42	Sağlıklı çocuklar	Kış-Yaz	15-20 ng/ml	Kış: 80.3 Yaz: 23.4	Kış: 11.7 Yaz:27.7
Adıyaman	2017	0-18 yaş	775	37	Tüm çocuklar	Tüm yıl	20-30 ng/ml	16.5	25.3
Erzincan	2018	0-18 yaş	2346	40	Tüm çocuklar	Tüm yıl	20-30 ng/ml	42.3	27.2
Samsun	2020	0-18 yaş	4153	41	Tüm çocuklar	Tüm yıl	20-30 ng/ml	65.0	23.1
İstanbul	2021	0-18 yaş	3096	42	Tüm çocuklar	Tüm yıl	20-30 ng/ml	53.1	24.8

2.9. Vitamin D Gereksinimi ve Profilaksisi

İnsanlar büyük ölçüde UVB ile ciltten vitamin D sentezine bağımlıdır, çünkü çok az gıda yeterli vitamin D içerir. Güneş ışığı altında insanlar için yeterli bir D vitamini kaynağı olmasına rağmen, insanlar hem sınırlı süre güneş ışığına maruz kalır hem de güneşin zararlı etkilerinden korunmak için güneş koruyucu kremler kullanırlar.

Dünyadaki birçok ülkede, D vitamini desteği için farklı öneriler mevcuttur [1]. Bu farklılıkların en önemli sebebi, vitamin D'nin istenen minimum serum 25(OH)D₃ konsantrasyonunun net bilinmemesidir. Bazı kaynaklar yeterli kemik gelişimi için, 20 ng/ml düzeyini yeterli bulurken, bu değerin 10 ng/ml veya 30 ng/ml olması gerektiğini savunanlar da mevcuttur. Tüm bu tartışmaların dışında vitamin D'nin kemik dışı etkileri için ideal düzeyi hala bilinmezliğini korumaktadır. D vitamininin biyolojisi ve etkilerinin tam olarak anlaşılamaması ve kılavuzların farklı amaçlar için hazırlanmış olması da önerilerin farklılığının diğer nedenleridir [72].

İngiltere Sağlık Bakanlığı sonbahar ve kış aylarında, herkesin genel sağlığı ve özellikle kemik ve kas sağlığını desteklemek için günde 400 IU, D vitamini profilaksisi almasını tavsiye etmiştir [73]. Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocukların yaz aylarında günlük 400 IU, kış aylarında günlük 800 IU D vitamini almalarını önermektedir [74]. Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Amerika Pediatri Akademisinin (AAP) belirlediği profilaksi şemasında, vitamin D'nin alt sınırının 20 ng/ml olması için, günlük profilaktik vitamin D miktarını 1 yaş altında 400 IU, 1-70 yaş arasında 600 IU ve 70 yaşından sonra 800 IU olarak belirlemişlerdir. Aynı şemada gebelik ve laktasyon döneminde ise 600 IU günlük vitamin D profilaksisi önerilmiştir [75].

Amerika Ulusal Endokrinoloji Derneği 2011 yılında benzer dozlarda önerilerde bulunmuştur. Bu önerilerde ideal vitamin D düzeyinin en az 30 ng/ml olması gerektiği bununla birlikte bu düzeyin tüm potansiyel iskelet dışı sistemler için yeterli olup olmadığının hala bilinmediği de vurgulanmıştır. Ayrıca 25(OH)D₃'ün kan düzeyini sürekli olarak 30 ng/ml'nin üzerine çıkarmak için gereken profilaksi dozunun 1 yaşından önce 1000 IU/gün, 1 yaşından sonra ise 1500-2000 IU/gün olduğu belirtilmiştir. Aynı kılavuza göre obezlerde ve antikonvülzan, glukokortikoid, antifungal ilaç (ketokonazol vb) kullananlarda, ideal profilaksi dozu yaş gruplarına göre en az iki ila üç kat daha fazla olmalıdır. Profilaktik D

vitamininin tolere edilebilir günlük üst limitlerinin 6 aya kadar olan bebekler için 1000 IU/gün, 6 ay-1 yaş arası için 1500 IU/gün, 1-3 yaş arası küçük çocuklar için 2500 IU/gün, 4-8 yaş arası çocuklar için 3000 IU/gün ve 8 yaşından sonra 4000IU/gün olarak bildirilmiştir [6].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılında yayınladığı vitamin D rehberinde 1 yaşından önce 400 IU/gün, 1 yaşından sonra ise 600 IU/gün dozunda vitamin D profilaksisi önerilmiştir. Yine bu rehberde profilaksinin doğumdan hemen sonra yaşamın ilk gününde başlanması gerektiği ve erken fontanel kapanmasının profilaksiyi kesmek için bir endikasyon olmadığı ayrıca ilk 1 yaşta profilakside 400 IU/gün dozunun aşılması özellikle vurgulanmıştır [66]. Yine de vitamin D eksikliği riski altında olan kronik malabsorbsiyonu olan, steroid, antikonvülsan vb ilaç kullananlar ile engelliler, obezler, koyu cilt rengine sahip olanlar, yüksek rakım ve kuzeyde yaşayanlarda daha yüksek profilaktik vitamin D dozu tercih edilebilir.

2.10. Vitamin D Eksikliğinin Biyokimyasal ve Klinik Bulguları

Vitamin D eksikliğinin ilk sonucu olarak bağırsakta Ca ve P emilimi azalır. Erken dönemde kan Ca ve P düzeyleri düşük ya da normal bulunabilir. Eksikliğin şiddeti ve süresi uzadıkça Ca ve P düzeyindeki azalmaya yanıt olarak PTH düzeyi kanda artar. PTH kemikte osteoklastik aktiviteyi arttırarak kemikten kana Ca ve P salınımını arttırır. Bu dönemde kemik yıkımının bir bulgusu olarak ALP düzeyi de kanda yükselir. Kanda artmış PTH'un bir diğer sonucu olarak böbreklerde Ca reabsorbsiyonu artarken, idrarda P atılımı artar. Bu dönemde Ca normal olabilirken P sıklıkla düşük saptanır. Son evrede ise PTH ve ALP düzeyi artarken, düşük Ca ve P düzeyleri belirginleşir bu da kemiklerde yetersiz mineralizasyona yani rikets veya osteomalaziye neden olur [1, 3].

Çocuklarda, şiddetli kronik vitamin D eksikliği (25(OH)D₃ düzeyi <15 ng/ml) tipik olarak raşitizm olarak tanımlanan iskelet anormalliklerine yol açar [6]. Bununla birlikte, D vitamini yetersiz olan ancak belirgin iskelet veya kalsiyum metabolizması anormallikleri olmayan çok sayıda bebek, çocuk ve ergen vardır. D vitamini eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomatik D vitamini eksikliği sıklıkla bebeklerde ve küçük çocuklarda esas olarak iskelet sistemi değişiklikleri şeklinde görülür. Raşitizm, büyüyen kemik ve kıkırdak mineralizasyonunun yetersizliğidir ve küçük çocuklarda vitamin D eksikliğinin başlıca sonucudur. Ciddiyetine bağlı olarak klinik bulguları farklılık gösterebilir.

Aseptomatik olabileceği gibi kemik ağrısı, irritabilite, büyüme geriliği, fontanellerin geç kapanması, geniş fontaneller, frontal bossing, raşitik rosari, el bilek ve ayak bileklerinde genişleme ve genu valgum veya varum görülebilir. Osteomalazi ise ergenlerde ve yetişkinlerde görülse de her yaş grubunda gelişebilir. Aseptomatik olabilir veya yaygın kas ve kemik ağrısı olarak kendini gösterebilir. Bu yaş grubunda, epifiz plakları kapandığından raşitizm benzeri kemik deformiteleri görülmez [3, 37].

Vitamin D eksikliğinin diğer klinik bulguları ise sıklıkla Ca ve P eksikliğine bağlı kas güçsüzlüğü, tetani, nöbet ile özellikle bebeklerde apne nöbetleri, stridor, hipotoni ve reflekslerde artıştır [1].

2.11. Vitamin D Eksikliğinin Tedavisi

Vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında ise vitamin D tedavisi gerektirir. Riketsin klinik ve laboratuvar bulgularının olmaması tedavi başlanmasına engel değildir. Fakat riketsin laboratuvar bulguları olan ALP veya PTH yüksekliği saptanan olgularda ve vitamin D düzeyi <12 ng/ml altında olan hastalarda daha yüksek günlük dozlar veya tek yüksek doz (stoss) tedavisi tercih edilebilir. Farklı doz rejimlerinin tedavide etkili olduğu bilinmektedir çünkü D vitamini tedavisinde kümülatif doz miktarı, doz sıklığından daha önemli görünmektedir [1]. Genel olarak tedavide vitamin D₂ (ergokalsiferol) veya D₃ (kolekalsiferol) içeren preparatlar kullanılabilir ama vitamin D₃ uzun yarı ömrü nedeniyle tedavide daha çok tercih edilir [66]. Süt gibi bazı gıda takviyelerinde tercih edilen ergokalsiferol-D₂, UV ışınına maruz kalan mayada ya da güneşte kurutulmuş mantarlarda bulunur. Kolekalsiferol-D₃ ise balık yağından ya da koyunyununda bulunan lanolinden elde edilen kolesterolden üretilir [11].

Vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliğine bağlı nutrisyonel riketsin yaşa göre tedavisinde sıklıkla kullanılan ve Amerika Birleşik Devletleri Endokrinoloji Derneğinin 2011 yılında yayınladığı rehberle uyumlu olan Uluslararası Uzlaşım Önerilerine göre; 0-12 ay bebeklerde 6-12 hafta, günde 2000 IU vitamin D önerilir ardından idame olarak, günlük en az 400 IU olarak devam edilmelidir. 1-18 yaş arası çocuklarda 6-12 hafta, günde 2000 IU verilmelidir ardından idame olarak, günlük en az 600 IU vitamin D devam edilmelidir. Bu yaş grubu için alternatif olarak, haftada bir kez 50.000 IU 6 hafta vitamin D verilerek ardından idame olarak 600 IU/gün devam edilebilir. Emilim bozukluğu, kistik fibroz, obezite veya D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan çocuklarda günlük idame doz normalin 2-3 katı

kullanılmalıdır. Vitamin D eksikliğine bağlı nütrisyonel rikets saptanan çocuklarda ise daha yüksek vitamin D dozları tercih edilmelidir. 12 ay-12 yaş arası çocuklarda günde 3000-6000 IU, 12 yaşından sonra ise günde 6000 IU 12 hafta verilmelidir ardından yukarıda önerilen idame dozlarda devam edilmelidir. Ayrıca çocuklara vitamin D eksikliğine Ca düşüklüğü veya rikets de eşlik ediyorsa besinlerle veya ilaç olarak 500 mg/gün Ca tedaviye eklenmelidir [6, 7].

Vitamin D tedavisi alan olguların tamamı hiperkalsemi ve verilen vitamin D dozunun yeterliliği açısından izlenmelidir. 25(OH)D₃ düzeyi yeterli düzeyin altında saptanan hastalarda doz arttırılabilir. İzlem sıklığı rikets bulguları olan (yüksek ALP veya PTH) olgularda 6-8 hafta sonra, izole D vitamini eksikliği olanlarda ise 8-12 hafta sonra olmalıdır [66].

Kısa süreli yüksek doz D vitamini tedavisi stoss tedavisi olarak bilinir. Bu tedavi rejimi hiperkalsemi riski açısından çocuklarda tercih edilmemelidir, günlük tedavi rejimi daha güvenlidir. Fakat hasta uyumu daha kolay olan stoss rejimi oral tedaviye uymayan 3 aylıktan büyük çocuklarda iyi bir alternatif olabilir. 3 ay-12 ay arasında tek doz 50.000 IU, 12 ay-12 yaş arasında 100.000 IU, 12 yaşından sonra 150.000 IU verilebilir. Bunun dışında 8-12 hafta, haftalık tek doz 50.000 IU vitamin D₂ verilen alternatif tedavi rejimleri de çocuklarda güvenle kullanılabilir [5, 6, 76]

2.12. Vitamin D Eksikliği Risk Grupları

2.12.1. Maternal vitamin D eksikliği

Vitamin D plesenta yolu ile fetüse geçebilmektedir, dolayısıyla annede vitamin D depoları yetersizliği fetüste eksiklik ile ilişkilidir. Bebeğe vitamin D geçişi özellikle fetal iskeletin kalsifiye olduğu 3. trimesterde en üst düzeydedir. Bu nedenle prematür doğan bebekler özellikle risk altındadırlar [77]. Ülkemizde Ergür ve ark. 70 gebe ve onların yeni doğan bebeklerini değerlendirmiş ve annelerin %18.6'sında bebeklerinin ise sadece %2.9'unda D vitamin düzeylerini normal sınırlarda bulunmuştur [78]. Ülkemizde gebelerde vitamin D eksikliği %80'lere kadar çıkabilmektedir bu nedenle Sağlık Bakanlığı gebelere D vitamini destek programı kapsamında gebeliğin 12. haftası ile doğumdan sonra 6. aya kadar 1200 IU/gün vitamin D desteği verilmesini önermektedir [79].

2.12.2. Anne sütü ile beslenme

Anne sütünün vitamin D içeriği, anne vitamin D açısından normal olsa bile düşüktür. Günde ortalama 750-1000 ml anne sütü ile beslenen bebekler anne sütünden sadece 10-40 IU/gün D vitamini alırlar [80]. Sadece anne sütü ile beslenmek D vitamini eksikliği ve raşitizm için önemli bir risk faktörüdür. Formül mamalar vitamin D ile güçlendirilmiştir, formül mamaların 1000 ml'sinde 400 IU vitamin D bulunur. Annelerde eksikliğin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir bu nedenle her yenidoğana doğumdan hemen sonra vitamin D desteği verilmelidir.

2.12.3. Yetersiz güneş iığı maruziyeti

Vitamin D'nin ana kaynağı ciltte UVB etkisiyle kolesterolden sentezlenen D vitaminidir. Bu sentezi etkileyen cilt ve UVB ile ilgili birçok faktör vardır. UVB ışınlarının dünyaya geli açısı (Zenith açısı) vitamin D sentezini etkilemektedir. En iyi vitamin D sentezi Zenith açısının 90° yani yeryüzüne dik geldiğinde gerçekleşir. Gün içinde güneşlenme saati, mevsimler, enlem, yaşanan coğrafi bölge, rakım ve hava durumu ile hava kirliliği Zenith açısını etkilemektedir. Yüksek rakımda ve 40. Paralelin kuzeyinde Zenith açısı azalırken, yaz mevsiminde, gün ortası saatlerde artar ve dikleir. UVB ile D vitamini sentezini belirleyen önemli bir etken de cilt rengidir. Irklar arasında D vitamini eksikliğinin prevalansının farklı olması genellikle cilt pigmentasyonundaki farklılıklar ile ilikilendirilmitir. Cilt rengini belirleyen melanin pigmenti, UVB için doğal bir güneş koruyucu krem gibidir. Melaninin yüksek olduğu, koyu tenli insanlarda vitamin D sentezi azalır [19, 20].

Açık tenli bireylerde, saat 10:00-15:00 arasında kol ve bacaklara veya kollar ve yüze 10-15 dakika güneşe maruz kalmak ile yeterli D vitamini sentezi sağlanabilir [2]. Bu süre koyu tenliler için 6-10 kat fazla olabilir. AAP 6 aydan küçük çocukların direk güneş iığına maruz kalmaması gerektiğini belirtmiştir. Artan cilt kanseri sıklığı nedeniyle daha büyük çocukların da koruyucu kıyafet ya da güneş kremi ile güneş iığı alması gerektiği vurgulanmıştır. Güneşten koruma faktörü 30 ve üzeri olan güneş kremleri vitamin D sentezini %95 azaltmaktadır [81].

2.12.4. Obezite

Vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olan çocuklar vitamin D eksikliği açısından özellikle risk altındadır. Obezitede, yağ dokusunda D vitamini sekestre olduğu için kanda düzeyi düşüktür. Obezitesi olan çocuklarda D vitamini ihtiyacı normal kilolu çocuklara göre daha yüksektir [56]. Obezite ve vitamin D ilişkisi için bölüm 2.6.3 e bakınız.

2.12.5. Vitamin D eksikliği ile ilişkili diğer nedenler

Bazı ilaçlar, P450 enzim aktivitesini artırarak vitamin D'nin yıkımını arttırırlar. Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, okskarbazepin, izoniazid, teofilin ve rifampin bu ilaçlara örnektir. Ayrıca steroidler vitamin D bağımlı kalsiyum emilimine engel olarak, ketokonazol ise 1 alfa hidroksilaz aktivitesini azaltarak vitamin D düzeyini azaltırlar. Bu ilaçları kullanan hastalarda daha yüksek dozlarda D vitamini desteği gereklidir [5].

Vitamin D emilimi ince bağırsaktan safra ile olur. Bu nedenle kistik fibrozis gibi pankreatik yetmezliklerde, kolestatik hastalıklarda, çölyak, inflamatuvar barsak hastalıklarında vitamin D emilimi azalır. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği ve kronik karaciğer hastalıklarında D vitamininin aktif forma dönüşü azalarak eksikliğe neden olurlar. Ayrıca DBP düzeyini azaltan nefrotik sendrom gibi hastalıklarda yalancı bir düşüklük saptanabilir. Bununla birlikte 1 alfa hidroksilaz ve 25 alfa hidroksilaz enzimlerindeki genetik defektler vitamin D ve riketsle ilişkili genetik hastalıklardır [1, 11].

3. YÖNTEM

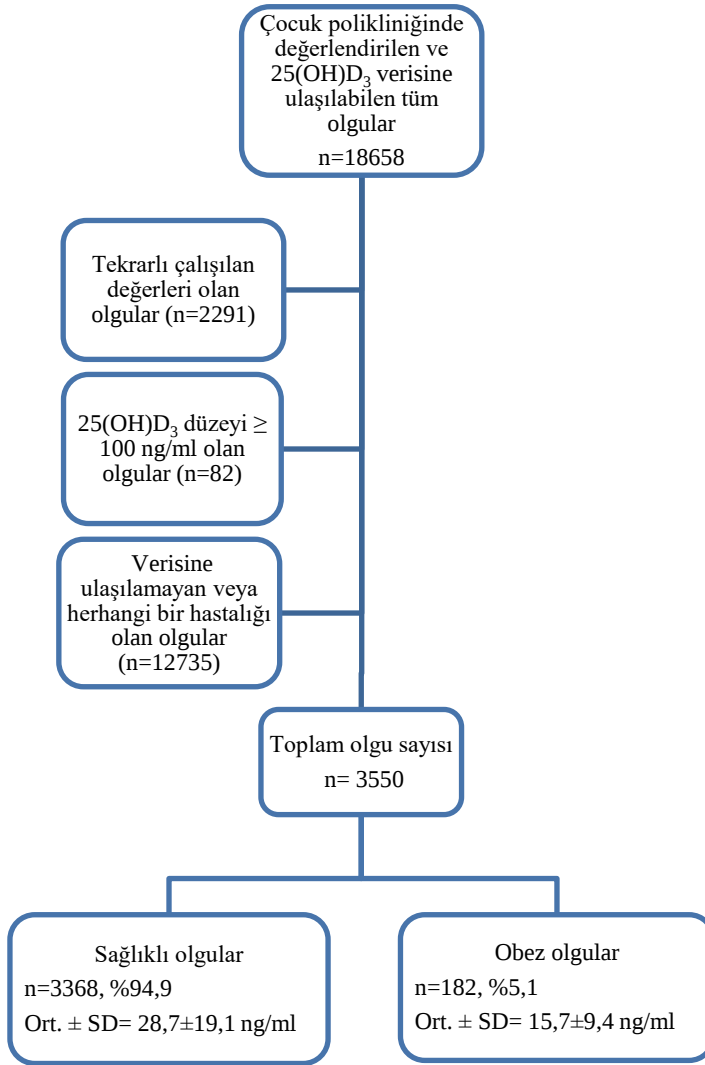
3.1. Araştırmanın Türü ve Popülasyonu

Retrospektif ve kesitsel olarak planlanmış olan bu çalışma Ankara ilinde 3. Basamak bir çocuk hastanesi olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Hastanemizin genel pediatri polikliniğine 1 Ocak 2017-31 Aralık 2017 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvuran ve 25(OH)D₃ düzeyleri çalışılmış olan çocuk hastaların elektronik dosya kayıtları ile tüm epikriz, doktor notları ve laboratuvar değerleri incelendi. Çalışmadan önce Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (Onay no: 2018-109)

3.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma süresince tamamen sağlıklı olan 1 ay-18 yaş arası ve 25(OH)D₃ düzeyi 0-100 ng/ml arasında bulunan olgular asıl çalışma grubunu oluşturdu. D vitamini düzeyi 100 ng/ml'nin üzerinde çıkan hastalar D vitamini intoksikasyonu ekarte edilemeyeceği için çalışmaya alınmadı. Yeni doğan dönemi (0-1 ay) ile prematüre doğum öyküsü olan hastalar ile klinik olarak önemli ve serum D vitamini düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olan ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç (steroid, antikonvülsanlar gibi) kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi, birden fazla vitamin D düzeyi çalışılmış olan hastaların sadece ilk düzeyleri değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışma süresince, toplam 18658 çocuk olgunun 25(OH)D₃ düzeyine ulaşıldı. Bu olgulardan tekrarlı olarak 25(OH)D₃ değerleri çalışılan 2291 olgu ile vitamin D düzeyi ≥ 100 ng/ml olan 82 (%0,5) olgu çalışma dışı bırakıldığında, 16285 olgunun vitamin D düzeyine ulaşıldı. Bu olguların dosya kayıtları incelendiğinde herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olan veya dosya kayıtlarında yeterli veriye ulaşılamayan 12735 olgu mevcuttu. Bu olgular da çalışma dışı bırakıldıktan sonra, tamamen sağlıklı olan ve asıl çalışma grubunu oluşturan 3368 çocuk olgu ile obezite saptanan 182 çocuk olgu değerlendirildi. Şekil 3.1 de çalışma gruplarının oluşumu şematize edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma grubunun oluşturulması

Sağlıklı çocuk olgular, yaş grupları arasında vitamin D eksikliği açısından fark olup olmadığının belirlenmesi açısından 5 farklı yaş kategorisine ayrıldı. Bu yaş grupları, Nelson Textbook of Pediatrics’de belirtilen şekilde, bebeklik (1 yaş altı), süt çocukluğu (1-2 yaş), okul öncesi (2-5 yaş), okul çağı (6-11 yaş) ve adolesan (11-18 yaş) dönemi olarak belirlendi [82]. Bu olguların cinsiyeti, yaşadığı il (Ankara ili 40. kuzey enlemi), başvurduğu mevsim ve profilaktik Vitamin D kullanımı ve dozu kayıt edildi.

Sağlıklı hasta grubundan Vitamin D eksikliği saptanmış, tedavisi başlanmış ve ikinci (kontrol) Vitamin D düzeyi ilkinden 6-12 hafta sonra elde edilmiş olan hastalar ayrıca belirlendi ve bu olgularda vitamin D tedavisi ve takibi değerlendirildi. Bu olguların aldıkları

günlük vitamin D tedavi dozu, tedavi süreleri ve tedavi başarısızlığı nedenleri (eksik ya da hatalı doz) değerlendirildi. Ayrıca kontrole gelen ve gelmeyen olguların klinik ve demografik özellikleri belirlenerek karşılaştırıldı.

Obez çocuklarda vitamin D eksikliği ayrıca değerlendirildi. Bunun için 2 yaş üzeri çocukların ağırlık ve boy değerleri de kayıt edilerek vücut kitle indeksi (VKI) belirlendi. VKI değerleri (kg/m^2) yaş ve cinse göre 95. persentil ve üzeri olan çocuklar obez olarak kabul edildi.

3.3. Laboratuvar Parametrelerinin Çalışılması ve Değerlendirilmesi

Tüm laboratuvar verileri hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Vitamin D düzeyi kemilüminesans ölçüm metodu ile Beckman Coulter Dxl 800 marka ve model cihazda çalışıldı. Vitamin D eksiklik/yetersizlik değerleri Uluslararası Uzlaşım Önerileri ile uyumlu olan Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberine göre belirlendi, vitamin D eksikliği <12 ng/ml, yetersizlik ise 12-20 ng/ml arası kabul edildi, 21 ng/ml ve üzeri vitamin D değerleri normal olarak kabul edildi [7].

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS-20 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi, sıklıkların istatistiksel olarak anlamlı bulunması durumunda, hangi alt grubun anlamlılığı oluşturduğunun belirlenmesi amacıyla, Bonferroni düzeltmesi yapılarak ileri alt grup analizleri yapıldı. Ayrıca değişkenler ile vitamin D düşüklüğü (≤ 20 ng/ml) riski arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tanımlayıcı analiz sonuçları sürekli değişkenler için minimum (min), maksimum (maks) ve ortalama $\pm$ standart sapma (Ort. $\pm$ SD) ve ortanca değerler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. Farklılıklar, $p < 0.05$ 'te istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Sağlıklı 3368 çocuk olgudan oluşan, asıl çalışma grubunun ortalama vitamin D düzeyi $28,7 \pm 19,1$ ng/ml (min-max: 3,2-99,3 ng/ml, ortanca: 23,7 ng/ml) bulundu. Bu grupta vitamin D eksikliği 609 (%18,1) olguda, yetersizliği 837 (%24,9) olguda saptandı. Vitamin D düzeyi normal olan 1922 (%57,1) olgu mevcuttu.

Tüm çalışma grubunun yaşları 1 ay-216 ay arasında değişiyordu, yaş ortancası 50,9 ay (ortalama: $90,4 \pm 8,2$ ay) olarak bulundu. Olgular yaş gruplarına göre ayrıldığında, bebeklik döneminde 549 (%16,3) olgu, süt çocukluğu döneminde 918 olgu (%27,3), okul öncesi dönemde 464 olgu (%13,7), okul çağı döneminde 689 (%20,4) olgu ve adolesan dönemde ise 748 olgu (%22,2) mevcuttu. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde vitamin D eksikliği ve yetersizliği en az 1 yaş altında görülürken, yaşla birlikte sıklığın arttığı ve en fazla adolesan dönemde vitamin D eksikliği /yetersizliği görüldüğü saptandı. (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Sağlıklı çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D durumu.

Yaş gurubu	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort. $\pm$ SD Ortanca (min-maks)	Eksiklik <12 ng/ml	Yetersizlik 12-20 ng/ml	Normal >20 ng/ml	Toplam**
Bebeklik 0-1 yaş	$43,8 \pm 22,0$ 41 (4-99)	34 (6,2)	50 (9,1)	465 (84,7)	549 (16,3)
Süt çocukluğu 1-2 yaş	$33,9 \pm 19,2$ 30 (3-99)	77 (8,4)	168 (18,3)	673 (73,3)	918 (27,3)
Okul öncesi 2-5 yaş	$25,3 \pm 14,5$ 22 (4-93)	68 (14,6)	146 (31,5)	250 (53,9)	464 (13,8)
Okul çağı 6-11 yaş	$23,1 \pm 14,4$ 20 (4-99)	139 (20,2)	240 (34,8)	310 (45)	689 (20,5)
Adolesan 11-18 yaş	$18,3 \pm 13,4$ 15 (4-92)	291 (38,9)	233 (31,2)	224 (29,9)	748 (22,2)
Toplam	$28,7 \pm 19,1$ 24 (3-99)	609 (18)	837 (24,9)	1922 (57,1)	3368 (100)

*: Vitamin D düzeyinin her bir yaş grubundaki satır yüzdesi sunulmuştur, **: Toplam sütun yüzdesi ile sunulmuştur

Sağlıklı çocuklar, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, olguların 1589'u erkek (%47,2), 1779'u kızdı (%52,8). Kızlarda ortalama D vitamini düzeyi $26,6 \pm 18,8$ ng/ml (min-max: 3-99 ng/ml, ortanca: 21 ng/ml) bulundu, erkeklerde ise ortalama D vitamini düzeyi $31,0 \pm 19,2$ ng/ml (min-max: 4-99 ng/ml, ortanca: 26 ng/ml) bulundu. Kızlarda ortanca vitamin D düzeyinin erkeklere göre daha düşüktü ayrıca genel olarak kızlarda vitamin D eksikliğinin erkeklere göre daha fazla olduğu görüldü. Çalışma grubunda en yüksek eksiklik ve yetersizlik oranları ile en düşük ortanca vitamin D düzeyleri adolesan kızalarda saptandı. (Çizelge 4.2)

Çizelge 4.2. Sağlıklı çocuklarda cinsiyete göre vitamin D durumu.

Cinsiyet	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort. $\pm$ SD Ortanca (min-maks.)	Eksiklik <12 ng/ml	Yetersizlik 12-20 ng/ml	Normal >20 ng/ml	Toplam**
Erkek	$31,1 \pm 19,2$ 26 (4-99)	207 (13)	362 (22,8)	1020 (64,2)	1589 (47,2)
Bebeklik	$44,7 \pm 21,8$ 44 (4-99)	20 (6,9)	20, (6,9)	250, (86,2)	290, (18,3)
Süt çocukluğu	$34,9 \pm 19,4$ 32 (5-99)	38 (8,4)	76, (16,7)	341, (74,9)	455, (28,6)
Okul öncesi	$26,0 \pm 14,8$ 23 (4-93)	35 (13,7)	75, (29,3)	146, (57)	256, (16,1)
Okul çağı	$24,7 \pm 15,2$ 21 (5-98)	56 (16,1)	117 (33,6)	175 (50,3)	348 (21,9)
Adolesan	$21,7 \pm 13,3$ 19,5 (4-84)	58 (24,2)	74 (30,8)	108 (45)	240 (15,1)
Kız	$26,7 \pm 18,9$ 21 (3-99)	402 (22,6)	475 (26,7)	902 (50,7)	1779 (52,8)
Bebeklik	$42,8 \pm 22,3$ 40 (4-99)	14 (5,4)	30 (11,6)	215 (83)	259 (14,6)
Süt çocukluğu	$33,0 \pm 19,1$ 28 (3-98)	39 (8,4)	92 (19,9)	332 (71,7)	463 (26)
Okul öncesi	$24,6 \pm 14,1$ 21 (4-81)	33 (15,9)	71 (34,1)	104 (50)	208 (11,7)
Okul çağı	$21,5 \pm 13,3$ 18 (4-99)	83 (24,3)	123 (36,1)	135 (39,6)	341 (19,2)
Adolesan	$16,8 \pm 13,2$ 13 (4-92)	233 (45,9)	159 (31,3)	116 (22,8)	508 (28,6)

*: Vitamin D düzeyinin her bir alt gruptaki satır yüzdesi sunulmuştur, **: Toplam sütun yüzdesi ile sunulmuştur

Olgular mevsimlere göre değerlendirildiğinde, vitamin D eksikliğinin ve yetersizliğinin en fazla ilkbahar ve kış aylarında olduğu görülürken, vitamin D düzeyinin en iyi olduğu

dönemler sonbahar ve yaz mevsimi olarak bulundu. Mevsimlere göre vitamin D değişimi Çizelge 4.3 de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Sağlıklı çocuklarda mevsimlere göre vitamin D durumu.

Mevsim n=3368	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort.±SD Ortanca (min-maks.)	Eksiklik <12 ng/ml	Yetersizlik 12-20 ng/ml	Normal >20 ng/ml	Toplam**
Kış	28,6±21,8 22 (4-99)	184 (25,2)	169 (23,2)	375 (51,5)	728 (21,6)
İlkbahar	25,9±18,1 20 (3-96)	186 (22,8)	237 (29)	392 (48)	815 (24,2)
Yaz	29,6±17,5 26 (4-99)	115 (12,3)	228 (24,4)	590 (63,2)	933 (27,7)
Sonbahar	30,4±19,2 26 (4-99)	124 (13,9)	203 (22,7)	565 (63,3)	892 (26,5)

*: Vitamin D düzeyinin her bir alt gruptaki satır yüzdesi sunulmuştur, **: Toplam sütun yüzdesi ile sunulmuştur

Çalışma grubunda 40. Paralel (Ankara ili 40. Paralelde yer almaktadır) ve üzerinde yaşayan 3279 (%97,3) olgu saptanırken 40. Paralel altında yani güneyde yaşayan sadece 89 (%2,7) olgu mevcuttu. 40. Paralel ve kuzeyinde yaşayanlarda ortalama D vitamini düzeyleri 28,6±19,1 ng/ml (min-max: 3-99 ng/ml, ortanca: 24 ng/ml), 40. paralelin güneyinde yaşayanlarda ise bu oranın biraz daha yüksek, ortalama 32,2±20,1 (min-max: 6-98 ng/ml, ortanca: 29 ng/ml) olduğu bulundu. (Çizelge 4.4)

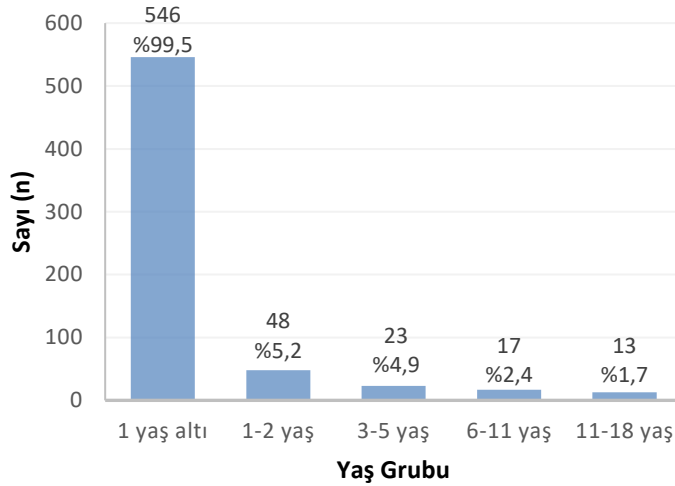
Çizelge 4.4. Sağlıklı çocuklarda yaşadıkları illere göre vitamin D durumu.

Yaşadığı coğrafi bölge n=3368	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort.±SD Ortanca (min-maks.)	Eksiklik <12 ng/ml	Yetersizlik 12-20 ng/ml	Normal >20 ng/ml	Toplam**
≥40. Paralel	28,6±19,2 24 (3-99)	597 (18,2)	825 (25,1)	1857 (56,6)	3279 (97,4)
<40. Paralel	32,2±20,1 29 (6-98)	12 (13,5)	12 (13,5)	65 (73)	89 (2,6)

*: Vitamin D düzeyinin her bir alt gruptaki satır yüzdesi sunulmuştur, **: Toplam sütun yüzdesi ile sunulmuştur

Proflaktik D vitamini kullanımı, dosya kayıtlarından, profilaksi kullanımı verisine ulaşılabilen, 1028 (%30,5) sağlıklı çocukta değerlendirildi. Yaş gruplarına göre, bebeklik

döneminde (0-1 yaş) 546 olgunun (%99,5) profilaktik D vitamini kullandığı saptandı. Diğer yaş gruplarında ise yaş arttıkça profilaksi kullanımının azaldığı görüldü. Süt çocukluğunda 48 olgu (%5,2), okul öncesi dönemde 23 olgu (%4,9), okul çağı döneminde 17 olgu (%2,4) ve adolesan döneminde sadece 13 olgu (%1,7) profilaktik D vitamini kullanıyordu. Yaş gruplarına göre profilaktik D vitamini kullanımı Şekil 4.1 de verilmiştir.



Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre profilaktik D vitamini kullanımı sıklığı.

Kullanılan profilaksi dozu 1 yaş altında tüm hastalar için 400 IU/gün iken 1 yaş üzerinde profilaksi alan 101 olgunun 88 tanesi (%87,1) 400 IU/gün, 13 tanesi (%12,9) ise 600 IU/gün dozunda profilaktik D vitamini alıyordu. Profilaksi alan grupta ortalama D vitamini düzeyi, profilaksi almayanlara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Çizelge 4.5 de profilaksi alan ve almayan çocuklarda vitamin D düzeyleri verilmiştir.

Çizelge 4.5. Sağlıklı çocuklarda profilaktik D vitamini kullanımına göre vitamin D durumu

Profilaktik D vitamini kullanımı n=1028	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort.±SD Ortanca (min-maks.)	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	Toplam**
Profilaksi almayan	12,3±3,7 12 (4-41)	169 (44,3)	206 (54)	6 (1,6)	381 (37,1)
Profilaksi alan	40±22,7 38 (4-99)	60 (9,2)	104 (16)	483 (74,6)	647 (62,9)

Obez çocuklarda vitamin D durumu, boy ve ağırlık verisine ulaşılabilen 182 olguda değerlendirilebildi. Bu çocuklarda, vitamin D eksiklik ve yetersizliğinin toplam sıklığı %88

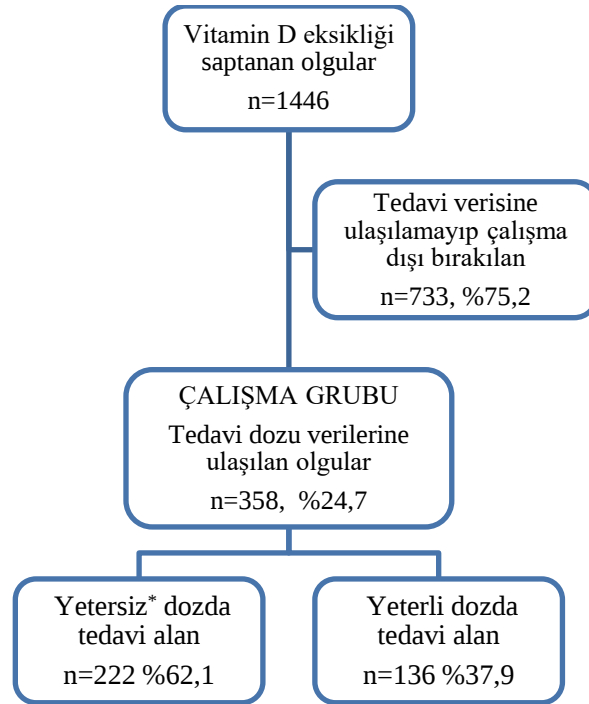
bulundu. Ayrıca ortalama vitamin D düzeyleri obez çocuklarda belirgin düşüktü. (Çizelge 4.6)

Çizelge 4.6. Obez çocuklarda vitamin D durumu.

Obezite	Vitamin D düzeyi, ng/ml	Vitamin D düzeyi, n (%)*			
	Ort.±SD Ortanca (min-maks.)	Eksiklik <12 ng/ml	Yetersizlik 12-20 ng/ml	Normal >20 ng/ml	Toplam**
Obez	15,6±9,8 13,6 (4-74)	68 (37,3)	92 (50,5)	22 (12,0)	182 (5,1)
Normal kilolu	28,7±19,1 24 (3-99)	609 (18)	837 (24,9)	1922 (57,1)	3368 (94,9)

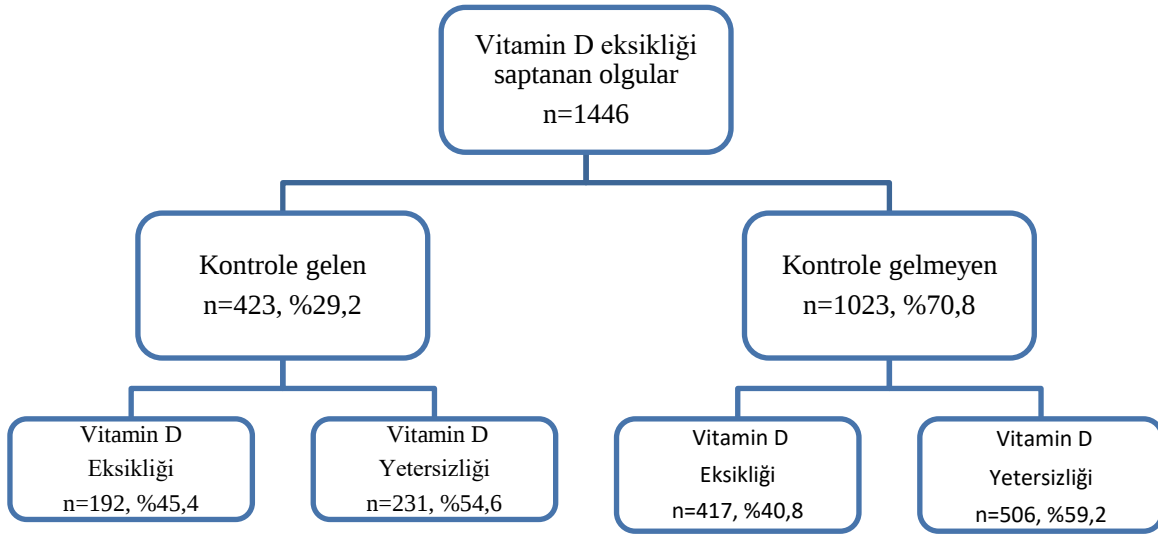
*: Vitamin D düzeyinin her bir alt gruptaki satır yüzdesi sunulmuştur, **: Toplam sütun yüzdesi ile sunulmuştur

Vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptanan toplam 1446 olgu içerisinde 358 (%24,7) olgunun tedavide başlanan vitamin D dozu verilerine ulaşıldı. Tüm hastalara kolekalsiferol-vitamin D₃ başlandığı bulundu, çalışma grubunda vitamin D₂ başlanan olgu yoktu. Ayrıca tüm tedavi başlanan olgularda günlük tedavi rejimi tercih edilmişti, haftalık doz veya Stoss tedavisi alan olgu yoktu. Tedavi dozları 400 ile 3600 IU/gün arasında, geniş bir aralıkta değişmekteydi, ortalama 1320±903 IU/gün (ortanca=800 IU/gün) bulundu. Bu olgulardan 222'sine (%62,1) günlük 2000 IU altında bir dozda yetersiz tedavi verildiği, 136 (%37,9) olguya ise 2000 IU/gün üzerinde bir dozda tedavi verildiği saptandı. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Tedavi verileri değerlendirilen olgular. * Yetersiz tedavi dozu günlük 2000 IU nin altı olarak kabul edilmiştir.

Vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptanan toplam 1446 olgu içerisinde, tedavi başlandıktan sonra sadece 423 (%29,2) hastanın hastanemizde kontrol değerlendirilmesinin yapıldığı saptandı. Bu olgulardan 184 (%43,5) olgunun kontrolde vitamin D düzeylerinin düzeldiği, 239 (%56,5) olgunun ise düzelmediği görüldü. Kontrol değerlendirilme için hastanemize gelmediği saptanan 1023 (%70,8) hastanın 412'si (%40,3) erkek, 611'i (%59,7) kızdı, yaş grupları değerlendirildiğinde en sık adolesan kızlarda takibin aksadığı saptanırken gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Vitamin D eksikliği saptanan olguların 417'si (%40,8) ve vitamin D yetersizliği saptanan olguların 606'sının (%59,2) tedavi sonrası kontrol değerlendirilmesinin yapılmadığı saptandı (Şekil 4.3), gruplar arasında D vitamini eksikliği veya yetersizliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Çizelge 4.7)



Şekil 4.3. Takip verileri değerlendirilen olgular.

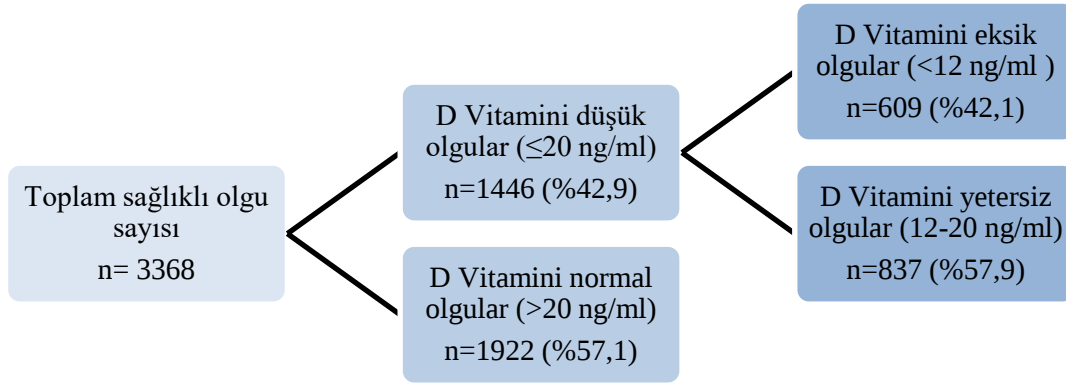
Çizelge 4.7. Olguların kontrol değerlendirilmeleri ve özellikleri.

Hasta özellikleri	Kontrole gelen n=423, %29,2	Kontrole gelmeyen n=1023, %70,8	P değeri*
Cinsiyet			
Kız n:845	234, 27,6	611, 72,3	0,60
Erkek n:601	189, 31,4	412, 68,5	
Yaş grubu			0,08
Bebeklik n:77	21, 27,2	56, 72,7	
Süt çocukluğu n:232	79, 34	153, 65,9	
Okul öncesi n:215	56, 26,1	159, 73,9	
Okul çağı n:378	97, 25,6	281, 74,3	
Adolesan n:544	170, 31,2	374, 68,8	
Vitamin D düzeyi			0,92
Eksiklik n:609	192, 31,5	417, 68,5	
Yetersizlik n:837	231, 27,6	606, 72,4	
Tedavi sonrası vitamin D durumu	Düzeltilen: 184, 43,5 Düzeltilmeyen: 239, 56,5	-	-

*: Kontrolü değerlendirilen olguların her bir alt gruptaki satır yüzdesi sunulmuştur *: Ki-kare testi

4.2. Gruplar arasında D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi

Bu bölümde gruplar arasındaki, D vitamini düzeyi dağılımlarının karşılaştırılması, iki başlık altında sunulmuştur. Öncelikle ilk bölümde 3368 sağlıklı çocuk olgu D vitamini düzeyine göre düşük (≤ 20 ng/ml) ve normal (> 20 ng/ml) olarak iki kategoride değerlendirilmiştir. Gruplar arasında düşük ve normal düzeyde D vitamini olanların, sıklıkları karşılaştırılmıştır. Takip eden ikinci bölümde ise D vitamini düzeyi düşük (≤ 20 ng/ml) olan 1446 çocuk olguda gruplar arasında D vitamini düşüklüğünün ciddiyeti (Eksiklik: < 12 ng/ml ve Yetersizlik: 12-20 ng/ml) karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma grupları Şekil 4.4'te şematize edilmiştir.



Şekil 4.4. D Vitamini Düzeyine Göre Sağlıklı Olguların Dağılımı

4.2.1 Gruplar arasında düşük ve normal D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi

Çalışma grubunda, yaş arttıkça vitamin D eksikliğinin sıklığının arttığı bulunmuştur. Yaş grupları ile D vitamininin düşük ya da normal olması arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak amacıyla alt grup analizleri yapılarak, her grup diğeri ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, bu farkın tüm yaş gruplarında anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.005$) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8.Sağlıklı çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Yaş gurubu	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
Bebeklik (G1)	84 (15,3)	465 (84,7)	<0,001* G1 vs G2: <0,001** G1 vs G3: <0,001** G1 vs G4: <0,001** G1 vs G5: <0,001** G2 vs G3: <0,001** G2 vs G4: <0,001** G2 vs G5: <0,001** G3 vs G4: 0,003** G3 vs G5: <0,001** G4 vs G5: <0,001**
Süt çocukluğu (G2)	245 (26,7)	673 (73,3)	
Okul öncesi (G3)	214 (46,1)	250 (53,9)	
Okul çağı (G4)	379 (55)	310 (45)	
Adolesan (G5)	524 (70,1)	224 (29,9)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi (**İkili grup karşılaştırmalarında farkın hangi grup karşılaştırmalarından kaynaklandığını anlamak için bonferroni düzeltmesi yapılmıştır, anlamlılık düzeyi bu karşılaştırmalar için $p<0,005$ 'dir)

Kızlarda vitamin D düşüklüğü erkeklere göre daha sık saptanmış ve cinsiyet arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Sağlıklı çocuklarda cinsiyet gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Cinsiyet	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
Erkek	569 (35,8)	1020 (64,2)	<0,001*
Kız	877 (49,3)	902 (50,7)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

Vitamin D düşüklüğü sıklığı genel olarak mevsimlere göre değişim göstermektedir. Yıl boyunca düşüklük, en sık ilkbaharda saptanırken, en iyi vitamin D değerleri sonbaharda bulunmuştur. İlkbahar mevsimindeki artmış vitamin D eksikliği sıklığı kış mevsimi ile benzerken, sonbahardaki düşük sıklık yaz mevsimi ile benzer bulunmuştur. İlkbahar ve kış mevsimlerinde saptanan yüksek D vitamini eksikliği sıklığı yaz ve sonbahar mevsimlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10.Sağlıklı çocuklarda mevsimlere göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Mevsim	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		p
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
Kış (G1)	353 (48,5)	375 (51,5)	<0,001* G1 vs G2: 0,181 G1 vs G3: <0,001** G1 vs G4: <0,001** G2 vs G3: <0,001** G2 vs G4: <0,001** G3 vs G4: 0,963
İlkbahar (G2)	423 (51,9)	392 (48,1)	
Yaz (G3)	343 (36,8)	590 (63,2)	
Sonbahar (G4)	327 (36,7)	565 (63,3)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi (**İkili grup karşılaştırmalarında farkın hangi grup karşılaştırmalarından kaynaklandığını anlamak için bonferroni düzeltmesi yapılmıştır, anlamlılık düzeyi bu karşılaştırmalar için $p < 0,005$ 'dir)

Yaşanılan bölgenin coğrafi konumu vitamin D düşüklüğü sıklığını etkilemektedir. 40. Paralel ve kuzeyinde vitamin D düşüklüğü 40. Paralelin güneyinde yaşayanlara göre daha sık bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 4.11)

Çizelge 4.11.Sağlıklı çocuklarda yaşadığı il gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Yaşadığı İl	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		p
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
≥40. paralel	660 (37,2)	1115 (62,8)	0,019*
<40. paralel	10 (20)	40 (80)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

Profilaksi alan çocuklarda, profilaksi almayanlara göre, vitamin D düşüklüğü anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 4.12)

Çizelge 4.12. Sağlıklı çocuklarda profilaksi alma durumuna göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Profilaksi Durumu	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
Profilaksi alan	164 (25,3)	483 (74,7)	<0,001*
Profilaksi almayan	375 (98,4)	6 (1,6)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

Obez çocuklarda vitamin D düşüklüğü sıklığı, normal kilolu çocuklara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Gruplar karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 4.13)

Çizelge 4.13. Sağlıklı çocuklarda obezite gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Obezite	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Düşük (≤20 ng/ml)	Normal (>20 ng/ml)	
Obez	160 (87,9)	22 (12)	<0,001*
Normal kilolu	1446 (42,9)	1922 (57)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

4.2.2. Vitamin D düzeyi düşük olan olgularda, gruplar arasında, eksik ve yetersiz D vitamini düzeyi dağılımlarının değerlendirilmesi

Vitamin D düzeyi düşük saptanan olgular, kendi içlerinde yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, diğer tüm yaş gruplarında “yetersizlik” daha sık görülürken sadece adolesan yaş grubunda “vitamin D eksikliği” daha sık saptanmıştır. Adolesan dönemindeki bu fark bebeklik dönemiyle benzer bulunurken, süt çocukluğu, okul öncesi ve okul çağı dönemden istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.005$). Diğer yaş gruplarında görülen

eksiklik ve yetersizlik sıklığı karşılaştırmaları sonucunda gruplar arasındaki sıklık dağılımları benzer bulunmuştur. (Çizelge 4.14)

Çizelge 4.14. D vitamini düşük çocuklarda yaş gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Yaş gurubu	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
Bebeklik (G1)	34 (40,5)	50 (59,5)	<0,001* G1 vs G2: 0,130 G1 vs G3: 0,154 G1 vs G4: 0,515 G1 vs G5: 0,010 G2 vs G3: 0,936 G2 vs G4: 0,179 G2 vs G5: <0,001** G3 vs G4: 0,229 G3 vs G5: <0,001** G4 vs G5: <0,001**
Süt çocukluğu (G2)	77 (31,4)	168 (68,6)	
Okul öncesi (G3)	68 (31,8)	146 (68,2)	
Okul çağı (G4)	139 (36,7)	240 (63,3)	
Adolesan (G5)	291 (55,5)	233 (44,5)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi (**İkili grup karşılaştırmalarında farkın hangi grup karşılaştırmalarından kaynaklandığını anlamak için bonferroni düzeltmesi yapılmıştır, anlamlılık düzeyi bu karşılaştırmalar için $p < 0,005$ 'dir)

D vitamini seviyesi düşük olan çocuklar, cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, kızlarda eksiklik daha sık bulunurken, erkeklerde ise yetersizlik daha sık saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 4.15)

Çizelge 4.15. D vitamini düşük çocuklarda cinsiyet gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Cinsiyet	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
Erkek	207 (36,4)	362 (63,6)	<0,001*
Kız	402 (45,8)	475 (54,2)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

Vitamin D düzeyleri düşük olan olgularda kış mevsiminde daha çok eksiklik görülürken diğer mevsimlerde yetersizliğin daha sık saptandığı bulunmuştur. Kış mevsiminde artmış eksiklik sıklığı ilkbahara benzer iken yaz ve sonbahardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 4.16)

Çizelge 4.16. D vitamini düşük çocuklarda mevsim gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Mevsim	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		p
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
Kış (G1)	184 (52,1)	169 (47,9)	<0,001* G1 vs G2: 0,024 G1 vs G3: <0,001** G1 vs G4: <0,001** G2 vs G3: 0,003** G2 vs G4: 0,095 G3 vs G4: 0,235
İlkbahar (G2)	186 (44)	237 (56)	
Yaz (G3)	115 (33,5)	228 (66,5)	
Sonbahar (G4)	124 (35,9)	203 (62,1)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi (**İkili grup karşılaştırmalarında farkın hangi grup karşılaştırmalarından kaynaklandığını anlamak için bonferroni düzeltmesi yapılmıştır, anlamlılık düzeyi bu karşılaştırmalar için $p < 0,017$ 'dir)

Düşük vitamin D düzeyleri saptanan çocukların, yaşadığı coğrafi bölgenin konumu karşılaştırıldığında, eksiklik ve yetersizlik sıklık dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Çizelge 4.17)

Çizelge 4.17. D vitamini düşük çocuklarda yaşadığı coğrafi bölge gruplarına göre vitamin D düzeylerinin dağılımının karşılaştırılması

Yaşadığı coğrafi bölge	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
≥40. paralel	234 (35,5)	426 (64,5)	0,340*
<40. Paralel	5 (50)	5 (50)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

D vitamini düşük saptanan olgularda, profilaksi alan grupta yetersizlik sıklığı, profilaksi almayan gruba göre daha fazla bulunmasına rağmen, profilaksi alan ve almayanlar arasında, eksiklik ve yetersizlik sıklığı açısından, bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). (Çizelge 4.18)

Çizelge 4.18. D vitamini düşük çocuklarda profilaksi gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Profilaksi Durumu	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
Profilaksi alan	60 (36,6)	104 (63,4)	0,067*
Profilaksi almayan	169 (45,1)	206 (54,9)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

D vitamini düşük obez çocuklarda, eksiklik ve yetersizlik sıklığı dağılımı, normal kilolu çocuklara benzer bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p >0.05). (Çizelge 4.19)

Çizelge 4.19. D vitamini düşük çocuklarda obezite gruplarına göre vitamin D düzeyleri dağılımının karşılaştırılması

Obezite	Vitamin D düzeyi, n (%) [±]		P
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-20 ng/ml)	
Obez	68 (42,5)	92 (57,5)	0,081*
Normal kilolu	609 (42,1)	837 (57,9)	

±: Satır Yüzdesi Sunulmuştur *: Ki-kare testi

Çalışma grubunda vitamin D düşüklüğü (≤ 20 ng/ml) riski açısından, çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaş grubu, cinsiyet, mevsim ve yaşadığı coğrafi bölgeye göre yapılabildi, profilaksi durumu ve obezite veri seti uygun olmadığı için yapılamadı. (Çizelge 4.20)

Çizelge 4.20. D vitamini düşüklüğü üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Faktörler	Odds Oranı (%95 GA)	P değeri
Yaş gurubu		
Bebeklik	Ref=1	-
Süt çocukluğu	2,1 (1,6-2,8)	<0,001
Okul öncesi	5,1 (3,8-6,9)	<0,001
Okul çağı	7,6 (5,7-10,1)	<0,001
Adolesan	13,5 (10,1-18,1)	<0,001
Cinsiyet		
Erkek	Ref=1	-
Kız	1,6 (1,3-1,8)	<0,001
Mevsim		
Kış	1,7 (1,4-2,2)	<0,001
İlkbahar	2,2 (1,8-2,7)	<0,001
Yaz	0,9 (0,7-1,1)	0,932
Sonbahar	Ref=1	-
Yaşadığı İl		
≥40. paralel	2,1 (1,2-3,5)	0,006
<40. paralel	Ref=1	
Proflaksi Durumu*		
Obezite*		

*: Yeterli veri olmadığı için çok değişkenli analize dahil edilememiştir. Ref, referans, GA, güven aralığı

5. TARTIŞMA

Sağlıklı ve obez çocuklarda vitamin D durumu ile sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliğinin takip, tedavi ve profilaksisinin değerlendirildiği çalışmamızda, oldukça geniş olgu sayısına ulaşılmış ve anlamlı sonuçlarıyla, bu konuda yaşanan tartışmalara ışık tutacak, önemli bilgiler elde edilmiştir. Çalışmamızda Ankara ilinde 3. basamak referans bir çocuk hastanesinde, vitamin D eksikliği saptanarak, tetkik ve tedavi edilen toplam 3368 sağlıklı çocuk olgu değerlendirilmiş ve sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği ile birlikte yetersizliği %42,9 bulunmuştur. Bu sıklığın yaşla birlikte anlamlı düzeyde arttığı ve sağlıklı adolesanların %70,1'inde vitamin D düzeylerinin normalin altında olduğu saptanmıştır. Ayrıca kızlarda ve özellikle kış ve ilkbahar mevsiminde, vitamin D eksikliği sıklığının arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte obez çocuklarda vitamin D eksikliği sıklığının oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Obezitesi olan her 10 çocuğun 9'unda vitamin D eksikliği olması önemli bir bulgudur.

Ömür boyu önerilmesine rağmen, profilaktik D vitamini kullanımının, çalışma grubunda sadece 1 yaş altında istenen düzeylerde olduğu, en riskli grup olan adolesanlarda ise neredeyse profilaktik D vitamini kullanan olgu olmadığı görülmüştür. Profilaktik D vitamini kullanan sağlıklı çocuklarda bile eksikliğin %24 oranında saptanmış olması, hastaların reçetelenen profilaktik D vitaminini kullanıp kullanmadıkları ya da önerilen profilaksi dozlarının yeterli olup olmadığı konusunda hekimlerin daha dikkatli olması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda saptanan yetersiz dozda tedavi verilen çocukların oranının oldukça yüksek olması, vitamin D eksikliğinin tedavisi konusunda hekimlerin en önemli eksikliğinin, D vitamini tedavi dozları konusunda olduğunu göstermektedir. Bu konuda çocuk hekimlerinin bilgilerini tekrar gözden geçirerek güncellemesi gerektiği açıktır. Ayrıca vitamin D eksikliği saptanarak tedavi başlanan olguların kontrol değerlendirilmelerinin sadece %30 olguda yapılabilmiş olması önemli bir bulgudur. Çalışmamızda vitamin D tedavisinin sıklıkla başarısızlıkla sonuçlandığı bulunmuştur, bu nedenle özellikle ilaç uyumu, ilaç kullanımı ve doz hatalarının değerlendirilmesi için vitamin D tedavisi başlanan hastaların takibinin ve kontrol değerlendirmelerinin yapılmasının, oldukça önemli olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir.

Vitamin D eksikliği tüm dünyada, tüm yaş gruplarını etkileyen küresel bir pandemidir ve literatürde bu konuda her geçen gün artan sayıda kanıtlara rağmen çocuklarda vitamin D'nin profilaksi, tedavi ve takibinde hala ciddi sorunlar devam etmektedir. Çalışmamızda sağlıklı çocuklarda vitamin D eksikliği %18,1, yetersizliği ise %24,9 bulunmuştur. Dünyada yapılan sıklık çalışmalarında vitamin D eksiklik ve yetersizlikleri farklılık gösterir, aynı ülkede farklı coğrafi bölgelerde bile bu fark belirgin olabilir. Bunu belirleyen en önemli faktör ise ırk ve yaşanan coğrafi bölgelerin iklimi ve konumunun farklı olmasından kaynaklanıyor olarak görülse de aynı bölgede yaşayan farklı yaş ve cinsiyetler arasında da vitamin D eksikliği sıklığı farklı olabilir [83, 84].

İngiltere'de 2008–2011 yılları arasında, 902 çocuk ile yapılan bir toplum taramasında D vitamini eksikliği 1,5-3 yaş arasındaki çocuklarda %7,5, 4-10 yaş da %16, 11-18 yaş arasında ise %24,4 bulunmuştur. Bu oranın 65 yaş üstü yetişkinlerde, erkekler için %16,9 ve kadınlarda %24,1 olduğuda bildirilmiştir [85]. Rabenberg ve ark. Almanya'da 1-17 yaş arasında, 10,015 çocuğu değerlendirmiş ve %12,5'inde vitamin D eksikliği bulunurken, erkeklerin %32,7'sinde kızların ise %33,5'inde yetersizlik saptamışlardır [86]. Yeni Zelenda'dan bildirilen 2-5 yaş arası 1329 çocuğun değerlendirildiği bir başka çalışmada eksiklik %7, yetersizlik %48 bulunmuştur [87]. Adolesan yaş grubundaki 1829 sağlıklı çocuğun değerlendirildiği bir Hindistan çalışmasında ise eksiklik %28, yetersizlik %71 bulunmuştur [88].

Ülkemizden ise Alpdemir ve ark.'nın 2019 yılında 111.582 olgunun değerlendirildiği metaanalizinde, genel popülasyonda vitamin D eksikliği prevalansı %63 bulunmuştur. Bu oran, çocuklarda %39.8 ve yetişkinlerde %63.5 olarak bildirilmiştir [68]. Akman ve ark.'nın bahar aylarında Ankara'da 1-16 yaş arasındaki çocuklarla yaptığı çalışmada eksiklik %8, yetersizlik %25.5 bulunmuştur [69]. Literatürde, ülkemizde saptanmış en yüksek oran Karagüzel ve ark.'nın Trabzon da yaptığı bir çalışmada bulunmuş olup bu çalışmada adolesanlarda vitamin D eksikliği %82 olarak bildirilmiştir [70]. Şahin ve ark.'nın tüm Türkiye'deki, 90.042 sağlıklı ve hasta çocuk ile yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinin 10 yaşından küçük çocuklarda %45-50, 10 yaşından büyük çocuklarda ise %80-90 oranında olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada yaşla birlikte Vitamin D düzeylerinin azaldığına da dikkat çekilmiştir [89].

Hem ülkemizde hem de dünyada yapılmış olan tüm bu sıklık çalışmalarının ortak özellikleri vitamin D eksiklik oranlarının her çalışmada farklılık göstermesidir. Çünkü kan vitamin D

düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir. Cinsiyet, etnik köken, cilt rengi, vitamin D desteği alınıp alınmaması, hareketsiz yaşam, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, aşırı anne sütü ile beslenme, vitamin D'den yetersiz beslenme, yaşanan coğrafi bölgenin iklimi ve rakımı, çalışmanın yapıldığı mevsim ve düşük sosyo ekonomik düzey bu oranların değişmesinde etkilidir. Sıklık oranlarının farklı olmasının bir diğer nedeni de seçilen hasta popülasyonu ile ilgilidir. Araştırmalarda değerlendirilen olguların yaşı vitamin D düzeyini etkilemektedir. Ayrıca steroidler ve anti konvülsanlar başta olmak üzere D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda, kronik hastalığı nedeniyle vitamin D kaynaklarından yetersiz beslenen, hareketsiz yaşam tarzı olan, yetersiz güneş ışığına maruz kalan, hasta çocuklarda vitamin D eksikliğinin sağlıklı çocuklara göre daha sık olduğu bilinmektedir.

Yapılan çocukluk yaş grubu çalışmalarında genel olarak kız cinsiyet ve adolesan yaş grubunun daha fazla risk altında olduğu görülmektedir [84]. Çocuklarda yaş arttıkça vitamin D eksikliği görülme olasılığı artmaktadır. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde kız cinsiyet ve adolesan yaş grubunda vitamin D eksikliğinin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde, daha sık olduğu saptanmıştır. Adolesan yaş grubunda olmak vitamin D düşüklüğü riskini referans gruba göre 13,5 kat, kız cinsiyet ise erkeklere göre riski 1,6 kat arttırdığı bulunmuştur. (Bkz. Çizelge 4.20)

Adolesan dönemde iskelet sisteminde hızlı bir büyüme meydana gelir, bu dönemde D vitamininin kendisine değil, aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e ihtiyaç artar. Bu ihtiyaç, ergenlerde $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'ün, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e artan dönüşümünden karşılanır. Guillemant ve ark.'nın Fransa'da sınırlı sayıda erkek adolesanla yaptığı çalışmalarında, pubertal gelişim arttıkça serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerinin azaldığı, tersine $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeylerinin ise arttığı bulunmuştur. Bunun nedenini adolesanlarda hızlı kemik kütlelerinin artışı için daha fazla aktif vitamin D üretilmesi dolayısıyla $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerinin düşmesi ile açıklamışlardır [90]. Aslında bebeklerin aksine ergenler, genellikle açık alanlarda daha sık zaman geçirirler ve D vitamini sentezlemek için gerekli olan UV ışığına daha fazla maruz kalırlar. Yaz aylarında ve sonbaharın başlarında üretilen D vitamini, esas olarak yağ dokusunda depolanır ve takip eden kış aylarında yüksek büyüme oranlarını sürdürmek için bu depo kullanılır. Kemik büyümesinin arttığı ergenlik döneminde yetersiz D vitamini depoları D vitamini yetersizliğine yol açabilir [56, 84].

Rockell ve ark.'nın Yeni Zelanda da 5-14 yaş arası 1565 çocuğu değerlendirdiği kohortta vitamin D eksikliğini erkeklerde %30, kızlarda %40 olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada

yaşla birlikte vitamin D eksikliğinin arttığı ve eksiklik için en riskli grubun adolesan yaş grubu kızların olduğu vurgulanmıştır. Bunun sebebi net bilinmese de, yazarlar bu çalışmada saptanan cinsiyet ve yaş farkının en önemli nedenleri olarak düşük fiziksel aktiviteye bağlı yetersiz güneş ışığı maruziyeti ve D vitamini içeren gıdalardan yetersiz beslenme olarak bildirmişlerdir [91]. Kuzey İrlanda'da yapılan 1015 adolesanın dahil edildiği bir başka çalışmada vitamin D eksikliği kızlarda %55, erkeklerde %38 bulunmuştur. Bu yüksek oranlar konusunda suçlanan en önemli faktörün ise diyetle ilgili olduğu vurgulanmıştır. Sonuç olarak özellikle ergenlerin cinsiyetten bağımsız olarak ek vitamin D ile desteklenmiş gıdalar ile beslenmesi önerilmiştir [92]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Varkal ve ark. İstanbul ilinde sağlıklı 3096 çocukta vitamin D eksikliğini değerlendirmiş ve adolesan kızlarda en yüksek prevalans oranlarını saptamışlardır bunun önemli bir nedeninin kapalı giyim tarzı olabileceği belirtilmiştir [71]. Gerçektende ülkemiz için, adolesan kızlardaki vitamin D eksikliğinin önemli bir nedeni, kapalı, geleneksel giyim tarzı olabilir. Bununla birlikte çalışmamızda adolesan kızlarda vitamin D eksikliği oranının diğer yaş gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olmasının diğer bir başka nedeni de artan ekran maruziyeti dolayısıyla açık alanda azalmış fiziksel aktivite ve azalmış güneş ışığı maruziyeti ile de açıklanabilir. Irksal farklılıklar ve yaşanan coğrafi bölge ile ergenlikte artan vitamin D ihtiyacı diğer önemli nedenler olarak görünmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda, adolesanlarda saptanan eksikliğin, diğer yaş gruplarına göre daha şiddetli olduğu da bulunmuştur. Diğer yaş gruplarında vitamin D yetersizliği sıklığı eksiklik sıklığına göre daha fazla bulunurken adolesanlarda vitamin D eksikliğinin, yetersizlikten daha sık olduğu saptanmıştır. Çocukluk yaş grubunda vitamin D eksikliği açısından en riskli grup adolesanlar görünmektedir ve vitamin D eksikliği açısından bu yaş grubu daha yakın takip edilmeli, yeterli güneş ışığı ve uygun dozda proflaktik D vitamini desteği almaları sağlanmalıdır.

Vitamin D eksikliği tüm yıl boyunca saptansa da Vitamin D düzeyi mevsimlere göre belirgin değişiklik gösterebilir. Yapılan birçok çalışmada vitamin D eksikliğinin sıklığının sonbahar ve kış aylarında arttığı, yaz ve ilkbahar aylarında azaldığı bulunmuştur [68]. Çalışmamızda vitamin D eksikliğinin en sık saptandığı mevsim ilkbahar ve kış mevsimi olarak bulunurken, en iyi vitamin D düzeylerine ise yaz sonunda, sonbaharda ulaşıldığı görülmüştür. Çalışmamızda vitamin D eksikliği, kış ve ilkbaharda benzer şekilde yüksek iken yaz ve sonbahardan anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca sonbahara göre, vitamin D düşüklüğü riski, ilkbahar mevsiminde 2,2 kat, kış mevsiminde 1,7 kat arttıgıda

bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan bu farkın nedeni uzun bir kıştan çıkan, bunun sonucunda güneşle yeterince temas etmeyen ve profilaksi almayan bir popülasyonda yapılmış olması olabilir. Bununla birlikte belirli bir bölgede D vitamini eksikliğinin yüksek sıklığının nedeni, sadece mevsimlere bağlı yetersiz güneş ışığına maruz kalma değildir. Cilt rengi, ırk, yaşanan coğrafi bölgenin konumu ve rakımı, giyim ve yaşam tarzı ile vitamin D'den fakir beslenme gibi durumlar da vitamin D düzeyini etkilemektedir. Literatürde, birçok çalışmada vitamin D'nin mevsimsel değişimi değerlendirilmiş ve yaz aylarında, doğal olarak eksiklik ve yetersizlik oranlarının azaldığı bulunmuştur. Güneşli bir sahil kenti olan İzmir ilinde (38,5. kuzey paraleli), adolesanların dahil edildiği bir çalışmada, vitamin D eksikliği, kış mevsiminde %40, yaz mevsiminde ise %20,3 bulunmuştur [93]. İstanbul'da (41. kuzey paraleli) Erol ve ark.'ı 280 çocuk hastanın kış ve yaz sonunda bakılan Vitamin D düzeylerini karşılaştırmış ve olguların kış sonunda %80,36'sında eksiklik ve %11.79'unda yetersizlik saptanmış, yaz sonunda ise bu oranların sırasıyla %27.75 ve %3.44'e düştüğü bulunmuştur [94]. Çınar ve ark.'nın Ankara ilinde, 118 erişkinin dahil edildiği çalışmalarında ortalama vitamin D düzeyini yaz aylarında 28.4 ng/mL ve kış aylarında ise 13.8 ng/mL bulmuşlardır. Ortalama D vitamini düzeylerindeki bu fark ile kış aylarında artan vitamin D eksikliği ve yetersizliği oranları istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur [95].

Ayrıca mevsimsel olarak vitamin D düzeyinin değişimi ile ilgili literatürdeki çalışmalarda çelişkili sonuçlar olduğu da bilinmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde, Trabzon ilinde (40,5. Kuzey paraleli) Karagüzel ve ark.'nın 11-18 yaş arası 746 adolesanı değerlendirdiği kesitsel çalışmalarında, vitamin D eksikliği sıklığını ilkbaharda (%92) sonbahara göre (%71) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır [70]. 0-18 yaş arası 556 çocuğun değerlendirildiği ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise vitamin D eksikliği ilkbaharda %62,3, yazın %50, sonbaharda %74 ve kışın ise %63,8 bulunmuştur [96]. Alpdemir ve ark.'nın sağlıklı erişkin ve çocuk hastalarda D vitamini eksikliği oranını kışın %84,8, ilkbaharda %81.2, yazın %63.6 ve sonbaharda %59.0 olarak bildirmişlerdir [97]. Vitamin D'nin mevsimsel değişimlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, yıl boyunca vitamin D düzeylerinin dalgalı seyrine dikkat çekilmiş ve yazın haziran ayında vitamin D düzeyinin artmaya başladığı, sonbaharda eylül ayında en yüksek düzeye ulaştığı daha sonra azalarak en düşük düzeye ilkbaharda mart ayında düştüğü de görülmüştür [98]. Literatürde vitamin D düzeyinin, mevsimsel değişimden etkilenmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur, bunun asıl nedeni seçilen hasta popülasyonunun yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri ve çalışmanın yapıldığı coğrafi bölgenin konumudur. Ayrıca yaşanan bölgenin

beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı da vitamin D düzeyini etkileyen önemli diğer faktörlerdendir.

Genel olarak besinlerin vitamin D içeriği yetersizdir ve insanlar için, güneşin UVB ışınları ile kolesterolden dermal sentez vitamin D'nin asıl kaynağıdır. Ciltten vitamin D sentezini etkileyen birçok faktör vardır. Cilt rengi, güneş ışınlarına maruz kalınan süre, saat ve maruz olan cilt alanı ile yaşanan coğrafi bölge ve iklim vücudun vitamin D üretim miktarını belirler [2-4]. UVB ışınlarının dünyaya geliş açısı (Zenith açısı) vitamin D sentezini etkilemektedir. Yüksek rakımda ve 40. paralelin kuzeyinde Zenith açısı azalırken, yaz mevsiminde, gün ortası saatlerde dikleşir ve artar [6, 7]. Bu nedenle 40. Paralel ve kuzeyinde (ülkemizde Ankara ili 40. paralelde yer alır) yaşayan toplumlarda vitamin D eksikliği ve rikets daha sık görülür. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada kuzey illerinde artmış vitamin D eksikliği sıklığı gösterilmiştir (Bkz. Çizelge 2.2). Çalışmamızda beklendiği şekilde 40. paralelin kuzeyinde yaşayanlarda ortalama vitamin D düzeyi, güneyde yaşayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Kuzeyde yaşayanlarda, güneyde yaşayanlara göre vitamin D düşüklüğü riskinin 2,1 kat arttığı ayrıca kuzeyde yaşayanlarda, güneyde yaşayanlara göre vitamin D eksikliği ve sıklığının daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Yine de 40. paralelin güneyinde yaşayan olguların sayısının tüm çalışma grubu içerisindeki oranının oldukça az ($n=89$, %2,7) olması önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamız Ankara ilinde yapıldığı için olgularımızın büyük çoğunluğu doğal olarak 40. Paralelde ve kuzeyinde yaşayan çocuklardan oluşmaktadır.

Obezite, çağımızda tüm dünyayı etkileyen özellikle ergenlerde artan sıklığı ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obez çocuklarda vitamin D düzeylerinin azaldığı ve bu hastalarda kemik metabolizma sorunlarının artan sıklığı bildirilmiştir. Bunun birkaç sebebi vardır; obezlerde azalmış fiziksel aktivite nedeniyle daha az güneş ışığına maruz kalırlar buna ek olarak aynı miktarda güneş ışığı obez bireylerdeki kan vitamin D düzeyini obez olmayanlara göre %50 daha az arttırır [99]. Vitamin D yağda çözünen bir vitamin olduğu için obezlerde artmış yağ dokuda, vitamin D'nin sekestre olması nedeniyle de kanda vitamin D düzeyleri düşük ölçülebilir [100].

Çalışmamızda kilo ve boy verisine ulaşılan küçük bir grubun obezitesi belirlenmiş ve vitamin D düzeyleri değerlendirilebilmiştir. Tüm obez hasta grubunda, vitamin D eksikliği ve yetersizliği olguların %88'inde bulunmuştur. Bu hasta grubunda hem yetersizlik hem de eksiklik oranları normal kilolu çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Obez

çocuk ve ergenlerde vitamin D eksikliği Almanya'da %96,0, Amerika Birleşik Devletleri'nde %78,4 ve Rusya da %92,0'a kadar arttığı bildirilmiştir [101]. Yılmaz ve ark. Mersin ilinde 83 obez ve fazla kilolu çocuğun vitamin D düzeylerini değerlendirmiş ve çalışmamıza benzer şekilde, % 42.6'sında yetersizlik, %47.1'inde eksiklik saptanmıştır. Aynı çalışmada vücut ağırlığı ile kan vitamin D düzeyi arasında negatif yönde bir ilişki de saptanmıştır [102].

Vitamin D glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde, insülin salınımında ve yağ dokuda insülin direncinin oluşmasında önemli görevleri vardır. Vitamin D tedavisinin obezlerde insülin direnci, hipertansiyonun ve aterosklerozun azalmasında etkili olduğu düşünülmektedir [103]. Bunun aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Hollanda'da farklı etnik gruplarda, 387 obez çocuk ile yapılan bir çalışmada Hollandalı obez çocukların %33,3'ünde yeterli vitamin D düzeyleri saptanırken bu oranın Türk kökenli obez çocuklarda %20,3 e düştüğü bulunmuştur. Aynı çalışmada normal kilolu çocukların ise %80'inde vitamin D düzeyi yeterli bulunmuştur. Bu kohortta vitamin D nin metabolik sendromun bileşenleri üzerinde etkili olmadığı da belirtilmiştir [104].

Aşırı kilolu veya obez çocuklarda artmış vitamin D eksikliği sıklığına rağmen obez çocuklarda vitamin D eksikliğini taramanın gerekli veya güvenli olduğunu önermek için yeterli kanıt henüz yoktur. Uluslararası Uzlaşım Önerileri, D vitamini eksikliği için nüfus temelli taramaya karşı uyarıda bulunmuştur [7]. Bununla birlikte obez çocukların vitamin D yönünden daha yakın takip edilmelerinin gerektiği konusunda genel olarak bir fikir birliği vardır. Obez çocuklarda bir başka tartışma konusunda verilecek profilaksi ve tedavide kullanılacak vitamin D dozu ile ilgilidir. Bu konu hala belirsizliğini korusada fazla kilolu veya obez çocuklarda daha yüksek dozlarda profilaksi ve tedavi başlanmalıdır. Amerika Endokrinoloji Derneği 2011 yılında yayınlanan önerilerinde obezlerde tedavide 2-3 kat yüksek dozda vitamin D₃ kullanımını önerilmiştir [6].

Anne sütündeki D vitamini düzeyi düşük olduğundan ayrıca yenidoğan ve bebekler doğrudan güneş ışığına maruz kalamadıkları için bebeklerde D vitamini eksikliği riski yüksektir. Bu nedenle bu yaş grubu için profilaksi oldukça önemlidir. Literatürde çocuklara verilecek vitamin D desteğinin dozu, süresi ve takibi konusunda, fikir birliği sağlanamamıştır. Bu tartışmaların en önemli nedeni, vitamin D'nin olması gereken ideal alt sınırı kemik sağlığı için belirlendiği için diğer metabolik etkilerindeki sınırının net bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca yaşanan coğrafi bölge ile beslenme ve yaşam tarzı farklılıkları nedeniyle gerekli profilaksi dozu değişmektedir. Ülkemizde Sağlık

Bakanlığı tarafından, Şubat 2018 de, ‘‘D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı’’ yayınlanmıştır. Bu rehberde, bütün yeni doğanlara beslenme biçiminden bağımsız olarak yaşamın ilk gününden itibaren 1 yıl süreyle günde 400 IU, D vitamininin verilmesi önerilmiştir. Bir yaşından sonra ise, D vitamini ihtiyacı günde 600 IU olarak belirlenmiş ve bu ihtiyacın besinlerle ve/veya ağızdan D vitamini suplementasyonu ile sağlanması gerektiği belirtilmiştir. Aynı rehberde çocukların ve gebelerin günde en az 10-15 dakika süre ile öğle saatleri dışında güneşe çıkartılması ve D vitamininden zengin gıdalarla beslenmeleri teşvik edilmiştir [105]. Dünya Sağlık Örgütünün 2019 yılında yayınladığı rehberinde, 1 yaş altında 400 IU/gün, 1-65 yaş arasında 600 IU/gün 65 yaşından sonra ise 800 IU/gün olmak üzere ömür boyu D vitamini desteği önerilmektedir. Bu rehberde özellikle sınırlı güneşe maruz kalan, obezite dahil kronik hastalığı olan veya daha koyu cilt pigmentasyonu olan çocuklar için riketsi önlemede etkili olabilecek dozun belirlenmesinde, spesifik önerilerde bulunulmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır [106].

Hem vitamin D eksikliği tedavisinde hem de vitamin D profilaksisinde bitkisel kaynaklı D₂ vitamini (ergokalsiferol) veya hayvansal kaynaklı D₃ vitamini (kolekalsiferol) kullanılabilir. Fakat yapılan çalışmalarda kolekalsiferolün biyoyararlanımı daha yüksek bulunduğu için tercih edilmesi önerilir. Bizim çalışmamızda sağlıklı 1028 çocukta profilaksi değerlendirilmiş ve D vitamini profilaksi kullanımının sadece 1 yaş altında ideal doz ve sürede olduğu yaş arttıkça profilaksi kullanımının azaldığı görülmüştür. Bu oranın vitamin D eksikliği açısından en riskli grup olan adolesan yaş çağında %1,7’ye kadar düştüğü bulunmuştur. Ayrıca vitamin D profilaksisi almayan grupta, alan gruba göre vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Profilaksi almayan grubun ortalama kan D vitamini düzeyi ideal kemik sağlığının sürdürülmesi için gerekli vitamin D düzeyinin (20 ng/ml) oldukça altında olduğu da (12 ng/ml) bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda profilaksi alan hastaların tamamı vitamin D₃ kullanmışlardır. Ülkemizde Ataş ve ark.’nın anne sütü ile beslenen 139 bebeğin değerlendirildiği randomize, kontrollü çalışmasında, bir gruba 400 IU/gün diğer gruba 200 IU/gün D vitamini desteği başlanmış ve 4. ayda serum vitamin D düzeyi sırasıyla 56,5 ng/ml ve 39,6 ng/ml saptanmıştır. Gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuş olmasına rağmen her iki grupta rikets bulgusuna rastlanmamıştır [107]. Çin’den yapılan randomize kontrollü bir başka çalışmada, günlük 100, 200 veya 400 IU D vitamini desteği alan bebekler karşılaştırılmış ve her 3 dozun, 6 aylıkken radyografik olarak rikets belirtilerini önlediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada en iyi vitamin D düzeyi 400 IU/gün alan grupta saptanmıştır

[108]. Benzer şekilde, Kanada'da yapılan bir çalışmada iki yıllık takip sonunda, doğumdan itibaren günde 400 IU düzenli D vitamini takviyesi alan bebekler arasında radyografik olarak doğrulanmış rikets vakası saptanmamıştır [109]. Gallo ve ark.'nın Kanada da, anne sütü ile beslenen 132 sağlıklı bebekle yaptıkları çift kör, randomize klinik çalışmalarında günlük 400-600-1200 ve 1600 IU dozunda profilaktik verilen D vitamini karşılaştırılmış ve 11. ayın sonunda gruplar arasında büyüme ve kemik mineral içeriği açısından fark olmadığı bulunmuştur. Yazarlar tarafından profilakside 400 IU/günden daha yüksek D vitamini dozlarının kemik mineralizasyonu için ek fayda sağlamadığı vurgulanmıştır. Ayrıca 1600 IU/gün dozunda profilaksi alan grupta 3. ayın sonunda hiperkalsemi için toksik vitamin D düzeyine ulaşıldığı için bu hastalarda vitamin D desteği kesilmiştir [110]. Literatürdeki tüm bu çalışmaların ışığında sağlıklı çocuklarda 1 yaş altında 400 IU/gün dozu profilaksi için yeterli gözükmetedir. Adolesanlarda D vitamini profilaksi dozu konusunda günlük en az 400 IU olması gerektiği konusunda fikir birliği de vardır, AAP 400 IU profilaksi dozunu adolesanlar için yeterli görürken DSÖ ise 600 IU olması gerektiğini vurgulamıştır [10]. Çalışmamızda 1 yaş altı hasta grubunun neredeyse tamamının 400 IU/gün dozunda profilaksi aldığı bulunmuştur. Bir yaş üstünde ise profilaktik D vitamini kullanım oranlarının oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan eğitimler ve oluşturulan ulusal profilaksi programları ilk 1 yaş çocuklar için amacına ulaşmış gözükse de özellikle adolesan yaş grubu başta olmak üzere 1 yaş üzeri çocuklarda profilaktik D vitamini kullanımının yaygınlaştırılması gerekmektedir. Vitamin D profilaksisi için oluşturulacak yeni eğitim programları ve eylem planları bu yaş gruplarına daha çok odaklanmalıdır. Farklı yaş katogorileri ve farklı popülasyonlar için özelleşmiş profilaksi dozları belirlenmelidir. Profilakside kullanılacak ideal doz şu anda sadece ideal kemik sağlığı için söylenebilir, diğer kemik dışı etkiler ve değişik yaş grupları için profilaksi dozu araştırmaya açık bir konudur. Bir başka araştırılması gereken konu ise DSÖ'nün de vurguladığı obezite, prematürite, koyu cilt rengi gibi farklı risk grupları için özel profilaksi dozlarının belirlenmesidir.

Çocuklarda vitamin D tedavisi ile ilgili yapılmış birçok randomize kontrollü çalışmada farklı sonuçlar elde edilse de Endokrinoloji Derneği Kılavuzu'nda vitamin D eksikliğinde ve yetersizliğinde günlük 2000 IU veya haftalık 50.000 IU dozunda vitamin D önerilir. Her iki rejimde 6 haftalık tedavi ile 25(OH)D₃ düzeylerinde eşit miktarlarda artış olduğu ve riketsi önleyen ideal kan vitamin D düzeylerine ulaşıldığı bildirilmiştir [6]. Tedavide hem vitamin D₂ hem de vitamin D₃ ün genel olarak eşit etkinliğe sahip olduğu vurgulansa da vitamin D₃ uzun yarı ömrü ve yüksek biyoyararlanımı nedeniyle tercih edilmesi gerektiğini vurgulayan

alışmalar da vardır. Çalışmamızda, ocuk hekimleri tüm olguların tedavisinde vitamin D₃ içeren preparatları tercih etmişlerdir. Ayrıca yeterli dozda (≥ 2000 IU/gün) tedavi oranı sadece %37,9 bulunmuştur. Çalışmamızda yetersiz dozda tedavi oranlarının yüksek olmasının nedeni ocuk hekimlerinin bilgi eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca hekimler vitamin D toksisitesinden çekindikleri için tedavide düşük doz tercih etmiş olabilirler.

D vitamini yağda çözünen bir vitamindir ve yağ dokuda depolanır. Bu nedenle, D vitamini tedavisinde kullanılan yüksek doz ilaç tedavisi ile oluşabilecek toksisite konusunda klinisyenlerin endişe duyması normaldir. Literatürde bunun aksini savunan ve vitamin D'nin yüksek dozlarda bile güvenle kullanılabileceğini iddia eden birçok çalışma mevcuttur. Hyppönen ve ark'nın Finlandiya'da yaptıkları çalışmada 10366 yenidoğan bebeğe 2000 U/gün D vitamini verilmiş ve 1 yıllık takip süresince herhangi bir istenmeyen yan etki saptanmamıştır. Bu çalışmada ilginç olarak D vitamini alan bebeklerin daha sonraki yaşamlarında tip 1 diyabet geliştirme risklerinin %88 oranında azaldığı saptanmıştır [111]. Benzer şekilde Fuleihan ve ark'nın 10-17 yaş arasında, 179 ocuk ile yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmalarında 200 U/gün ile 2000 U/gün vitamin D dozu karşılaştırılmış ve günlük yüksek doz alan hastalarda istenmeyen yan etki saptanmamış ve daha iyi kemik sağlığı verilerine ulaşılmıştır [112]. Gordon ve ark'nın çalışmasında vitamin D eksikliği olan (<20 ng/ml) sağlıklı 40 çocuğa, 3 farklı tedavi rejimi verilmiş (2000 IU/gün oral D₂, 50.000 IU/hafta oral D₂ ve 2000 IU/gün oral D₃) ve 6. haftanın sonunda etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda ortalama kan vitamin D konsantrasyonunun her 3 tedavi rejiminde de yaklaşık olarak üç kat arttığı bulunmuş ayrıca gruplar arasında yan etki açısından fark olmadığı ve bu tedavi rejimlerinin güvenli olduğu da bildirilmiştir [76].

Stoss tedavisi olarak bilinen tek veya bölünmüş yüksek dozlarda vitamin D tedavisi erişkinlerde güvenli bulunsa da çocuklarda hala tartışılmaktadır. Bu tedavi rejiminde, kullanım kolaylığı ve tedavi uyumu önemli bir avantaj olsada, olası vitamin D intoksikasyonu ve hiperkalsemi önemli bir güvenlik endişesi olarak görülmektedir. Cesur ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada nutrisyonel vitamin D eksikliğine bağlı rikets tanılı 56 ocuk hastaya 150.000, 300.000 ve 600.000 IU vitamin D tek dozda verilmiş ve etkinlik ve güvenlik açısından karşılaştırılmıştır. Her 3 grupta, 1. ayın sonunda benzer etkinlik verilerine rağmen 300.000 IU verilen 2 çocukta ve 600.000 IU verilen 6 çocukta hiperkalsemi saptanmıştır [113]. Koçyiğit ve ark.'nın vitamin D eksikliği olan 64 çocuğu iki

gruba bölmüşler birinci gruba tek doz 300.000 IU, ikinci gruba ise tek doz 10.000 IU/kg vitamin D tedavisi verilmiş ve her iki doz rejiminin etkin olduğu bildirilmiştir. Gruplarda hiperkalsemi, hiperkalsiüri dahil herhangi bir yan etkiye de rastlanmamıştır [114].

Uluslararası Uzlaşım Önerilerinde pratik olduğu için çocuklarda Stoss tedavisinin de kullanılabileceği önerilse de bu hastaların ilacın istenmeyen etkileri açısından takibi zor olabileceğinden günlük doz rejimleri tercih edilmelidir. D vitamini eksikliğinde ve riketsin tedavisinde kümülatif olarak verilen vitamin D miktarı dozlam sıklığından daha önemli görünmektedir [7, 8]. Çalışmamızda Stoss tedavisi verilen olgu saptanmamıştır.

Vitamin D tedavisinin süresi ve takibi konusunda fikir birliği olmasa da en az 6-12 haftalık tedavi önerilmektedir [6, 7]. Bu süre bitiminde tüm hastalara profilaktik D vitamini ile devam edilmeli ve profilaksi ömür boyu kullanılmalıdır. Sadece vitamin D eksikliği saptanan ve biyokimyasal anormallikleri ile rikets bulguları olmayan hastaların yakın izlemi gerekmebilir. Fakat hastaların tedavi uyumunu arttırmak ve önerilen dozu alıp almadıklarının takibi açısından kontrolleri önemlidir. Bu hastalarda takip, özellikle D vitamini dozu hatalı kullanımının ve tedavi uyumunun değerlendirilmesi için gereklidir. Bununla birlikte vitamin D eksikliğine bağlı rikets veya biyokimyasal/radyolojik anormallikleri olan yüksek riskli hastalarda kan vitamin D₃, Ca, P, ALP bazende PTH düzeyi ile idrar Ca atılımlarının tedavi sonrası kontrolü de gerekebilir. Bu hastalar daha yakından aylık kontrollerle izlenmelidir [8].

Çalışmamızda vitamin D eksikliği olan olguların sadece üçte birinin kontrole geldiği bulunmuştur. Bununla birlikte, vitamin D eksikliği açısından en riskli grup olan adolesanların, takip oranlarının da en düşük yaş grubu olduğu da saptanmıştır. Bunun en önemli nedeni adolesanların hastaneye gelmek konusunda yaşadıkları çekince olabilir. Bununla birlikte günlük pratikte bu olguların takibinin kötü olmasının önemli bir başka nedeni, halsizlik, iştahsızlık, kas eklem ağrısı gibi nonspesifik bulgularla başvurdıkları için bu hastalara kontrol için tekrar başvurmaları önerilmemiş olabilir. Yine de bu hastaların tedavi uyumunu, ilaç yan etkilerini değerlendirmek için kontrole çağırılması önemlidir. Ayrıca bu olguların takip değerlendirilmesi başka bir hastanede yapılmış olabileceği de unutulmamalıdır. Çalışmamızda bu açıdan bir değerlendirilme yapılmamış olması kısıtlılıklarından biridir.

6. SONUÇ

Sağlıklı çocuklarda ve obez çocuklarda vitamin D durumunun değerlendirildiği çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle geriye dönük bir çalışma olduğu için verilerin güvenliği ve yeterliliği tartışmalıdır. Örneğin olguların tedavi dozlarına dosya kayıtlarından ve yazılan elektronik reçete kayıtlarından ulaşılmıştır. Hasta gerçek yaşamında önerilen dozdan farklı bir dozda vitamin D kullanmış olabilir, hatta tedaviyi yarıda kesmiş ya da hiç kullanmamış da olabilir. Bu nedenle tedaviye ait bulguların değerlendirilmesinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer bir durum profilaktik D vitamini kullanımı için de geçerlidir, her ne kadar ebeveynler ilacı kullandıklarını sözel olarak belirtse de bu durumun doğrulanması bu çalışma için mümkün değildir. Bir diğer kısıtlılık takip verileri ile ilgilidir. Çalışmamızda kliniğimizde saptanan vitamin D eksikliği olan sağlıklı hastalar ile kliniğimize kontrole gelen aynı hastaların takip verileri değerlendirilmiştir fakat bu hastalar kontrol muayenelerini başka bir merkezde yaptırmış olabilirler. Bir diğer kısıtlılık ise çalışmamızda olguların başvuru semptomları ile yaşam tarzları, güneş ışığına maruz kalma süreleri, giyim tarzları ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörler değerlendirilmemiştir. Bu başka bir araştırmanın konusu olabilir. Son olarak çalışmamız tek merkezde yapılmış olup, çalışmaya katılan olguların büyük çoğunluğu Ankara ilinde yaşamaktadır. Bu nedenle sonuçlarımız tüm Türkiye’yi temsil etmez.

Sonuç olarak vitamin D eksikliği sağlıklı çocuklar için hala önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan ‘‘D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı’’ gibi ulusal eylem planlarına rağmen sağlıklı çocuklarda özellikle adolesan ve kızlarda vitamin D eksikliği sıklığı hala çok yüksektir. Buna rağmen profilaktik D vitamini kullanımı 1 yaş üzerinde hala istenen seviyelerin çok çok altındadır. Vitamin D eksikliği riski çok yüksek olan özellikle obez çocukların ve sağlıklı adolesanların, profilaktik D vitamini almaları mutlaka sağlanmalı ve bu çocukların vitamin D eksikliği yönünden taramaları yaygınlaştırılmalıdır. Vitamin D tedavi ve takibi ile ilgili aynı merkezde farklı hekimler arasında bile ciddi uygulama farklılıkları vardır. Uygulanan doz hataları ve tedavi başlanan hastaların takiplerinde yaşanan aksaklıklar tedavi başarısızlığının en önemli nedenleri olarak görünmektedir. Sağlık otoriteleri tarafından tedavi, takip ve profilaksi konularında oluşturulacak protokollere ve eğitim programlarına ihtiyaç olduğu bu çalışma ile bir kez daha ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. İnternet: Misra, M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. Cipec.Web.<https://www.webcitation.org/query?url=http%2uptodate.com.contents.vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents.pdf&date=2020-06-22>, adresinden 12 Haziran 2022 de alınmıştır.
2. İnternet: Pazirandeh, S. Overview of vitamin D. Cipec.Web.<https://www.webcitation.org/query?url=http%2uptodate.com.contents.overview-of-vitamin-d.pdf&date=17-9-2021>, adresinden 12 Haziran 2022 de alınmıştır.
3. Charoenngam, N., Shirvani, A., and Holick, M. F. (2019). Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 10(6), 1082–1093.
4. Özkan, B., ve Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54(2), 99-119.
5. Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., Kappy, M. (2008). Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122(2), 398–417.
6. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., and Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930.
7. Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., and Ozono, K. (2016). Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(2), 394–415.
8. İnternet: Carpenter, T. Etiology and treatment of calcipenic rickets in children. Cipec.Web.<https://www.webcitation.org/query?url=https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-treatment-of-calcipenic-rickets-in-children>, adresinden 18 Haziran 2022 de alınmıştır.
9. Kimball, S. M., and Holick, M. F. (2020). Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *European journal of clinical nutrition*, 74(11), 1514–1518.
10. İnternet: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2011. Cipec.Web.<https://www.webcitation.org/query?url=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/NBK56061/?report=reader>, adresinden 12 Haziran 2022 de alınmıştır.
11. Holick M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 18(2), 153–165.
12. Chipponi, J. X., Bleier, J. C., Santi, M. T., and Rudman, D. (1982). Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients. *The American journal of clinical nutrition*, 35(5 Suppl), 1112–1116.

13. DeLuca H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6 Suppl), 1689S–96S.
14. Bentley J. (2015). The role of vitamin D in infants, children and young people. *Nursing children and young people*, 27(1), 28–36.
15. Pettifor JM. (2014) Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Ann Nutr Metab*. 64 Suppl 2:15-22. doi:10.1159/000365124
16. Kimball, S., Fuleihan, G., and Vieth, R. (2008). Vitamin D: a growing perspective. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 45(4), 339–414.
17. Haddad J. G. (1992). Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *The New England journal of medicine*, 326(18), 1213–1215.
18. Terushkin, V., Bender, A., Psaty, E. L., Engelsen, O., Wang, S. Q., and Halpern, A. C. (2010). Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(6), 929.e1–929.e9299.
19. Holick M. F. (2020). Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need?. *Advances in experimental medicine and biology*, 1268, 19–36.
20. Binkley, N., Novotny, R., Krueger, D., Kawahara, T., Daida, Y. G., and Drezner, M. K. (2007). Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 92(6), 2130–2135.
21. Bouillon R. (2017). Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(8), 466–479.
22. Bilgen, H., Kültürsay, N., ve Türkyılmaz, C. (2018). Turkish Neonatal Society guideline on nutrition of the healthy term newborn. *Türk pediatri arsivi*, 53(Suppl 1), S128–S137.
23. Dusso, A. S., ve Brown, A. J. (1998). Mechanism of vitamin D action and its regulation. *American journal of kidney diseases*, 32(2 Suppl 2), 13–24.
24. Brown A. J. (1999). Regulation of vitamin D action. *Nephrology, dialysis, transplantation* 14(1), 11–16.
25. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., and Mady, L. J. (2010). Vitamin D: metabolism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(2), 243–253.
26. Negri AL. (2006). Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology (Carlton)*. 11(6):510-515.
27. Nykjaer, A., Dragun, D., Walther, D., Vorum, H., Jacobsen, C., and Herz, J. (1999). An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*, 96(4), 507–515.
28. Van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C. J., Roelse, M., Weyts, F., and van Leeuwen, J. P. (2006). Evidence that both 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *Journal of cellular biochemistry*, 99(3), 922–935.

29. Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., and Adams, J. S. (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), 316–321.
30. Wang, Y., Zhu, J., and DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor?. *Archives of biochemistry and biophysics*, 523(1), 123–133.
31. Haussler, M. R., Haussler, C. A., Jurutka, P. W., Thompson, P. D., Hsieh, J. C., and Whitfield, G. K. (1997). The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *The Journal of endocrinology*, 154 Suppl, 57–73.
32. Haussler MR, Jurutka PW, and Hsieh JC. (1995). New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*.17(2 Suppl):33S-38S.
33. DeLuca H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6 Suppl), 1689S–96S.
34. Norman, A. W., Sergeev, I. N., Bishop, J. E., and Okamura, W. H. (1993). Selective biological response by target organs (intestine, kidney, and bone) to 1,25-dihydroxyvitamin D3 and two analogues. *Cancer research*, 53(17), 3935–3942.
35. Karimian, P., Ebrahimi, HK., Jafarnejad, S., and Delavar, MA. (2022). Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *J Family Med Prim Care*.11(3):870-878.
36. Pettifor, J. M., and Prentice, A. (2011). The role of vitamin D in paediatric bone health. Best practice and research. *Clinical endocrinology and metabolism*, 25(4), 573–584.
37. Holick MF. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*; 116: 2062-2072.
38. Bouillon, R. (2001). Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In *Endocrinology*. L.J. DeGroot and J.L. Jameson, editors. W.B. Saunders. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 1009–1028.
39. Holick, M.F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 81:353–373.
40. Holick, M. F., and Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080–1086.
41. Roger Bouillon, Vitamin D and extraskeletal health. [www.uptodate.com](https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health). Oct 2021 URL:<https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-and-extraskeletal-health>. Son Erişim Tarihi: 11.06.2022
42. Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., and Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832–2838.
43. Ponsonby, A. L., McMichael, A., and van der Mei, I. (2002). Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 181-182, 71–78.
44. Pozzilli, P., Manfrini, S., Crinò, A., Picardi, A., Leomanni, C., and IMDIAB group (2005). Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Hormone and metabolic research*, 37(11), 680–683.

45. Nnoaham, K. E., and Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 37(1), 113–119.
46. Ginde, A. A., Mansbach, J. M., and Camargo, C. A., Jr (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*, 169(4), 384–390.
47. Lanham-New, S. A., Webb, A. R., Cashman, K. D., Buttriss, J. L., Fallowfield, J. L., Masud, T., and Kohlmeier, M. (2020). Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ nutrition, prevention and health*, 3(1), 106–110.
48. Bouillon, R., Eelen, G., Verlinden, L., Mathieu, C., Carmeliet, G., and Verstuyf, A. (2006). Vitamin D and cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 102(1-5), 156–162.
49. Vaughan-Shaw, P. G., O'Sullivan, F., Farrington, S. M., Theodoratou, E., Campbell, H., and Zgaga, L. (2017). The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, 116(8), 1092–1110.
50. Stolzenberg-Solomon, R. Z., Jacobs, E. J., Arslan, A. A., Qi, D., Patel, A. V., and Kolonel, L. N. (2010). Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *American journal of epidemiology*, 172(1), 81–93.
51. Norris, K. C., and Williams, S. F. (2013). Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease. *JAMA*, 310(2), 153–155.
52. Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L., and Ioannidis, J. P. (2014). Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348, g2035.
53. Kim, I. M., Norris, K. C., and Artaza, J. N. (2016). Vitamin D and Cardiac Differentiation. *Vitamins and hormones*, 100, 299–320.
54. Shi, H., Norman, A. W., Okamura, W. H., Sen, A., and Zemel, M. B. (2002). 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB journal*, 16(13), 1808–1810.
55. Ozfirat, Z., and Chowdhury, T. A. (2010). Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgraduate medical journal*, 86(1011), 18–24.
56. Smotkin-Tangorra, M., Purushothaman, R., Gupta, A., Nejati, G., Anhalt, H., and Ten, S. (2007). Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism: JPEM*, 20(7), 817–823.
57. Balion, C., Griffith, L. E., Striffler, L., Henderson, M., Patterson, C., and Raina, P. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 79(13), 1397–1405.
58. Eyles, D. W., Feron, F., Cui, X., Kesby, J. P., Harms, L. H., and Burne, T. H. (2009). Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1, 247–257.

59. Holmøy, T., and Moen, S. M. (2010). Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, (190), 88–92.
60. Cutolo, M., Otsa, K., Laas, K., Yprus, M., Lehtme, Rand Serio, B. (2006). Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clinical and experimental rheumatology*, 24(6), 702–704.
61. Sumethkul, K., Boonyaratavej, S., Kitumnuaypong, T., Angthararuk, S., Cheewasat, P., and Sumethkul, V. (2013). The predictive factors of low serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*, 33(6), 1461–1467.
62. Durazo-Arvizu, R. A., Dawson-Hughes, B., Sempos, C. T., Yetley, E. A., Looker, A. and Picciano, M. F. (2010). Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *The Journal of nutrition*, 140(3), 595–599.
63. Bouillon, R., Van Schoor, N. M., Gielen, E., Boonen, S., Mathieu, C., and Lips, P. (2013). Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(8), 1283–1304.
64. Trivedi, D. P., Doll, R., and Khaw, K. T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 326(7387), 469.
65. Hoofnagle, A. N., Eckfeldt, J. H., and Lutsey, P. L. (2015). Vitamin D-Binding Protein Concentrations Quantified by Mass Spectrometry. *The New England journal of medicine*, 373(15), 1480–1482.
66. Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi-Şubat 2018. URL:<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikligi-onleme-ve-kontrol-programi.html>. Son Erişim Tarihi: 19.06.2022
67. Mansbach, J. M., Ginde, A. A., and Camargo, C. A., Jr (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?. *Pediatrics*, 124(5), 1404–1410.
68. Alpdemir, M., and Alpdemir, M. F. (2019). Meta Analysis Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *International Journal of Medical Biochemistry*, 2(3), 118-131.
69. Akman, A. O., Tumer, L., Hasanoglu, A., Ilhan, M., and Caycı, B. (2011). Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatrics international*, 53(6), 968–973.
70. Karagüzel, G., Dilber, B., Çan, G., Ökten, A., Değer, O., and Holick, M. F. (2014). Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(5), 654–660.
71. Varkal, M. A., Özçetin, M., and Kılıç, A. (2021). Frequency of Vitamin D Deficiency in Children: A Single-Center Cross-Sectional Study in Istanbul. *Journal of Contemporary Medicine*, 11(6), 755-760.

72. Sempos, C. T., and Binkley, N. (2020). 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public health nutrition*, 23(7), 1153–1164.
73. Bolland, M. J., Avenell, A., Smith, K., Witham, M. D., and Grey, A. (2021). Vitamin D supplementation and testing in the UK: costly but ineffective? *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 372, n484.
74. Vitamin D supplementation in northern Native communities. (2002). *Paediatrics and child health*, 7(7), 459–472.
75. Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., and Del Valle, H. B. (2011). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press (US). Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium
76. Gordon, C. M., Williams, A. L., Feldman, H. A., May, J., Sinclair, L., and Cox, J. E. (2008). Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(7), 2716–2721.
77. Dawodu, A., and Tsang, R. C. (2012). Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Advances in nutrition*, 3(3), 353–361.
78. Ergür, A. T., Berberoğlu, M., Atasay, B., Şıklar, Z., Bilir, P., and Öcal, G. (2009). Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 1(6), 266–269.
79. Gebelere D Vitamini Destek Programı genelgesi, (2011). 2011/34. URL:<https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>. Son Erişim Tarihi: 21.06.2022
80. Henderson A. (2005). Vitamin D and the breastfed infant. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing: JOGNN*, 34(3), 367–372.
81. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. (1999). *Pediatrics*, 104(2 Pt 1), 328–333.
82. Kliegman R. M. & Geme J. S. *Nelson Textbook Of Pediatrics, 21st Edition*. (2019). Part II: Growth, development and Behavior, pp:26-39
83. Marino, R., and Misra, M. (2019). Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*, 11(7), 1460.
84. Taylor S. N. (2020). Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Annals of nutrition and metabolism*, 76 Suppl 2, 30–41.
85. Public Health England, Food Standards Agency. National Diet and Nutrition Survey: Results from Years 1, 2, 3 and 4 (combined) of the Rolling Programme (2008/2009–2011/2012). URL: <https://www.gov.uk/government/statistics/national-diet-and-nutrition-survey-results-from-years-1-to-4-combined-of-the-rolling-programme-for-2008-and-2009-to-2011-and-2012>. Son Erişim Tarihi: 1.07.2022
86. Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., Busch, MA., Thamm, M., Rieckmann, N., and Durazo-Arvizu, RA. (2018). Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC Public Health*. 2018 Jul; 18(1): 845.

87. Cairncross, C. T., Stonehouse, W., Conlon, C. A., Grant, C. C., McDonald, B., and von Hurst, P. R. (2017). Predictors of vitamin D status in New Zealand preschool children. *Maternal and child nutrition*, 13(3), e12340.
88. Garg, M. K., Tandon, N., Marwaha, R. K., Menon, A. S., and Mahalle, N. (2014). The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clinical endocrinology*, 80(1), 41–46.
89. Sahin, O. N., Serdar, M., Serteser, M., Unsal, I., and Ozpinar, A. (2018). Vitamin D levels and parathyroid hormone variations of children living in a subtropical climate: a data mining study. *Italian journal of pediatrics*, 44(1), 40.
90. Guillemant, J., Cabrol, S., Allemandou, A., Peres, G., and Guillemant, S. (1995). Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone*, 17(6), 513–516.
91. Rockell, J. E., Green, T. J., Skeaff, C. M., Whiting, S. J., Taylor, R. W., and Wohlers, M. W. (2005). Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *The Journal of nutrition*, 135(11), 2602–2608.
92. Hill, T. R., Cotter, A. A., Mitchell, S., Boreham, C. A., Dubitzky, W., and Cashman, K. D. (2008). Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *The British journal of nutrition*, 99(5), 1061–1067.
93. Olmez, D., Bober, E., Buyukgebiz, A., and Cimrin, D. (2006). The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta paediatrica*, 95(10), 1266–1269.
94. Erol, M., Yiğit, Ö., Küçük, S. H., and Bostan Gayret, Ö. (2015). Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in Bağcılar, İstanbul. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 7(2), 134–139.
95. Cinar, N., Harmanci, A., Yildiz, B. O., and Bayraktar, M. (2014). Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *European journal of internal medicine*, 25(2), 197–201.
96. Bayram Ozhan, B., Ozhan, H., Evrengül, H., Evrengül, S., Ağladıoğlu, S., and Demir, S. (2016) Vitamin D status of children in a university hospital in West Turkey. *HK J Paediatr (new series)*;21:251-256
97. Alpdemir, M., and Alpdemir, M. F. (2016). Determination of reference range with the indirect method of the 25-hydroxyvitaminD3 test in the Balıkesir region, Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 46(5), 1512–1517.
98. Serdar, M. A., Batu Can, B., Kilercik, M., Durer, Z. A., Aksungar, F. B., and Unsal, I. (2017). Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining Study. *Journal of medical biochemistry*, 36(1), 73–83.
99. Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., and Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690–693.
100. Harel, Z., Flanagan, P., Forcier, M., & Harel, D. (2011). Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *The Journal of adolescent health*: 48(5), 448–452.

101. Zakharova, I., Klimov, L., Kuryaninova, V., Nikitina, I., Malyavskaya, S., and Lebedev, A. (2019). Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Frontiers in endocrinology*, 10, 103.
102. Yılmaz, S., B., ve Atalay, G., B. (2020). Obez çocuklarda D vitamini düzeyleri: İnsülin düzeyi ve dislipidemi ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(6), 620-626
103. Hyppönen, E., and Power, C. (2006). Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes care*, 29(10), 2244–2246.
104. Radhakishun, N., van Vliet, M., von Rosenstiel, I., Weijer, O., Diamant, M., and Brandjes, D. (2015). High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *European journal of pediatrics*, 174(2), 183–190.
105. D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı
URL:<https://hsqm.saglik.gov.tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html>. Son Erişim Tarihi:19.07.2022
106. Vitamin D supplementation in infants. 2019
URL:https://www.who.int/elena/titles/vitamind_infants/en. Son Erişim Tarihi: 6.7.22
107. Atas, E., Karademir, F., Ersen, A., Meral, C., Aydınöz, S., Suleymanoglu, S., and Gocmen, İ. (2013). Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants. *European journal of pediatrics*, 172(8), 1039–1042.
108. Specker, B. L., Ho, M. L., Oestreich, A., Yin, T. A., Shui, Q. M., and Tsang, R. C. (1992). Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *The Journal of pediatrics*, 120(5), 733–739.
109. Ward, L. M., Gaboury, I., Ladhani, M., and Zlotkin, S. (2007). Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *Canadian Medical Association journal*. 177(2), 161–166.
110. Gallo, S., Comeau, K., Vanstone, C., Agellon, S., Sharma, A., and Weiler, H. (2013). Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*, 309(17), 1785–1792.
111. Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M. R., and Virtanen, S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*, 358(9292), 1500–1503.
112. El-Hajj Fuleihan, G., Nabulsi, M., Tamim, H., Maalouf, J., Salamoun, M., Khalife, H., Choucair, M., Arabi, A., and Vieth, R. (2006). Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(2), 405–412.
113. Cesur, Y., Caksen, H., Gündem, A., Kirimi, E., and Odabaş, D. (2003). Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*, 16(8), 1105–1109.
114. Koçyiğit, C., Çatlı, G., İnce, G., Özkan, E. B., and Dündar, B. N. (2017). Can Stoss Therapy Be Used in Children with Vitamin D Deficiency or Insufficiency without Rickets?. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9(2), 150–155.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Karar Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	0-18 Yaş Çocuklarda B vitamini Düzeyleri ve D vitamini Tedavisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-109

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	diskapi.cocuk.eah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Cüneyt KARAGÖL		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlensel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☒	
		Diğer ise belirtiniz		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER
İmza

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Belgesi devam

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	0-18 Yaş Çocuklarda D vitamini Düzeyleri ve D vitamini Tedavisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-109

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☒		
KARAR BELGELERİ	Karar No: 2018-109	Tarih: 25.06.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. N. Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. H. Tağrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi ve Çocuk Üroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Aslınur ÖZKAYA PARLAKAY	Çocuk Enfeksiyon	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Kemal SAYAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÖL	Fizyoloji	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Belgesi devam

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	0-18 Yaş Çocuklarda D vitamini Düzeyleri ve D vitamini Tedavisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018-109

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. H. Meltem ÖZGÜNER
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : KARAGÖL, Cüneyt
Uyruğu : TC

Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yandal	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji	2020-Devam ediyor
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2015-Devam ediyor
Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi	2009
Lisans	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	2003
Ortaokul-Lise	Mersin Toros Koleji	1996

İş Deneyimi, Yer	Görev
Yıl	
2020-Devam ediyor	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Yandal asistanı
2012-2020	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Başasistan Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2011-2012	Aksaz Asker Hastanesi Uzman Doktor
2009-2010	Tokat Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Uzman Doktor

Yabancı Dil: İngilizce

Yayınlar

1. Karagöl, C., Tehci, A. K., Gungor, A., Ekici Tekin, Z., Çelikel, E., Aydın, F., Kurt, T., Sezer, M., Tekgöz, N., Coşkun, S., Kaplan, M. M., Bayhan, G. I., Yaralı, H. N., Ozbek, N. Y., & Çelikel Acar, B. (2022). Delta neutrophil index and C-reactive protein: a potential diagnostic marker of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with COVID-19. *European journal of pediatrics*, 181(2), 775–781.
2. Karagöl, C., Tekin, Z. E., Aydın, F., Çelikel, E., Kurt, T., Tekgöz, N., Sezer, M., & Çelikel Acar, B. (2022). Let's not forget to ask in treatment-resistant acne: Do you have joint or bone pain? *Journal of paediatrics and child health*, 10.1111/jpc.16048.
3. Karagöl, C., Tekin, Z., Coşkun, S., Kaplan, M., Topal, Y., Çakır, B.Ç., Ergin, A., Çamurdan, A. D., Banu, A. (2022). Evaluation Of Pediatric Rheumatologists' Knowledge, Attitudes, And Behavior Regarding Vaccination İn Pediatric Rheumatic Diseases. *Journal Of Health Sciences And Medicine*, 5,4,1097-1102.
4. Ekinci Sert, S., Karagöl, C., Gungor, A., & Gulhan, B. (2022). Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Journal of infectious diseases*, 75(2),164-68.
5. Ekici Tekin, Z., Çelikel, E., Aydın, F., Kurt, T., Sezer, M., Tekgöz, N., Karagöl, C., Coşkun, S., Kaplan, M. M., & Çelikel Acar, B. (2022). Juvenile Behçet's disease: a tertiary center experience. *Clinical rheumatology*, 41(1), 187–194.
6. Karagöl, C., & Yiğit, M. (2022). Evaluation of Clinical and Laboratory Findings and Diagnostic Difficulties in Children with Vitamin B12 Deficiency. *Pediatric Practice and Research*, 10(1), 1-1.
7. Yigit, M., Ozkaya-Parlakay, A., Yilmaz, N., Akyol, O., Gulhan, B., Kanik Yuksek, S., Yalcin Burhan, B., Kilic, E. K., & Karagöl, C. (2022). Potential and promising marker for serious bacterial infections in children: Delta neutrophil index. *Journal of paediatrics and child health*, 10.1111/jpc.16065.
8. Kurt, T., Aydın, F., Sezer, M., Tekgöz, P. N., Tekin, Z. E., Çelikel, E., Karagöl, C., Coşkun, S., & Acar, B. (2022). Performance of diagnostic criteria in pediatric Behçet's disease. *Rheumatology international*, 42(1), 127–132.
9. Karagöl, C., Kılıç, E. K., Terzi, K., Tuba, K., Tekin, Z. E., Gülhan, B., & Banu, A. (2022). The Diagnostic Value Of Extremely Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate İn A Tertiary Pediatric Hospital. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 16(3), 230-234.

10. Özdemir, Ç. , Karagöl, C. , Öncel, İ. , Karalök, Z. S. , Güngör, A. , Şenses Dinç, G. & Aypak, C. (2022). Parental Anxiety and Its Relationship with Headache in Children. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 44 (4) , 540-546.
11. Avcı, B., Kurt, T., Aydın, F., Çelikel, E., Tekin, Z. E., Sezer, M., Tekgöz, N., Karagöl, C., & Acar, B. (2022). Association of Pediatric Vasculitis Activity Score with immunoglobulin A vasculitis with nephritis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 10.1007/s00467-022-05675-2.
12. Ekici Tekin, Z. , Çelikel, E. , Aydın, F. , Kurt, T. , Sezer, M., Tekgöz, N. , Karagöl, C., Coşkun, S. , Kaplan, M. & Acar, B. (2022). Çocukluk Çağı Behçet Hastalığında Mukoza ve Cilt Tutulumu. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 44 (3) , 323-329.
13. Celikel, E., Aydın, F., Ekici Tekin, Z., Kurt, T., Sezer, M., Tekgoz, N., & Celikel Acar, B. (2022). Deficiency of Adenosine Deaminase 2 as an unrecognized cause of early-onset stroke and cranial nerve palsy. *Northern Clinics of İstanbul*. North Clin Istanbul. Ahead of Print: NCI-45380
14. Yiğit, M., Karagöl, C. (2022) An Examination Of Parental Knowledge And Attitudes About The Rational Use Of Antibiotics, *Genel Tıp Dergisi*: 32,3,287-292
15. Sezer, M., Çelikel, E., Aydın, F., Tekin, Z. E., Tuba, K., Tekgöz, N., & Banu, A. (2022) Evaluation Of Primary And Secondary Raynaud's Phenomenon In Childhood. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 1-6.
16. Ekici Tekin, Z. , Sezer, M., Çelikel, E. , Aydın, F. , Kurt, T. , Tekgöz, N. , Karagöl, C. & Acar, B. (2022). Multisistem inflamatuvar sendromlu çocuklarda hastalık şiddetini etkileyen faktörler. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 15 (3) , 595-602.
17. Tekgöz, N., Aydın, F., Kurt, T., Sezer, M., Tekin, Z., Karagöl, C., Çakar, N., & Acar, B. (2021). Clinical features and outcomes of childhood polyarteritis nodosa: A single referral center experience. *Modern rheumatology*, 31(6), 1142–1147.
18. Aydın, F., Çelikel, E., Ekici Tekin, Z., Coşkun, S., Sezer, M., Karagöl, C., Kaplan, M. M., Tekgöz, N., Kurt, T., Özcan, S., Kavurt, A. V., Özkaya Parlakay, A., & Çelikel Acar, B. (2021). Comparison of baseline laboratory findings of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis and multisystem inflammatory syndrome in children. *International journal of rheumatic diseases*, 24(4), 542–547.
19. Karagol, C., Aydın, F., Başaran, Ö., Çelikel Acar, B., Durmaz, H. A., & Çakar, N. (2021). Thoracic mass lesion in a 14-year-old girl: Questions. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 36(7), 2001–2002.

20. Karagöl, C., Aydın, F., Başaran, Ö., Çelikel Acar, B., Durmaz, H. A., & Çakar, N. (2021). Thoracic mass lesion in a 14-year-old girl: Answers. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 36(7), 2003–2005.
21. Sezer, M., Aydın, F., Kurt, T., Tekgöz, N., Tekin, Z. E., Karagöl, C., Çakar, N., & Acar, B. (2021). Prediction of inactive disease and relapse in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Modern rheumatology*, 31(5), 1025–1030.
22. Aydın, F., Kurt, T., Sezer, M., Tekgöz, N., Ekici Tekin, Z., Karagöl, C., Coşkun, S., & Çelikel Acar, B. (2021). Performance of the new Eurofever/PRINTO classification criteria in Familial Mediterranean fever patients with a single exon 10 mutation in childhood. *Rheumatology international*, 41(1), 95–101.
23. Kurt, T., Aydın, F., Tekgöz, N., Sezer, M., Ekici Tekin, Z., Çelikel, E., & Acar, B. Ç. (2021). Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Children with Familial Mediterranean Fever. *Kocaeli Medical Journal*, 10(Supp: 2), 78-83.
24. Çelikel, E., Tekin, Z. E., Aydın, F., Sezer, M., Tuba, K., Tekgöz, N., & Banu, A. (2021). Çocuklukta Ailevi Akdeniz Ateşi Hastalarında Tanı Gecikmesini Etkileyen Faktörler. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 23(2), 370-377.
25. Çelikel, E., Tuba, K., Aydın, F., Tekin, Z. E., Tekgöz, N., Coşkun, S., & Banu, A. (2021). Scrotal Involvement İn Childhood İmmunoglobulin A Associated Vasculitis. *Journal Of Contemporary Medicine*, 11(4), 550-554.
26. Ertürk, A., Öztörün, C., Bostancı, S. A., Demirtaş, G., Demir, R., Güney, D., & Şenel, E. (2021). The Role Of Thiol-Disulfide And İschemia-Modified Albumin Levels İn The Diagnosis Of Childhood Appendicitis. *Anatolian Current Medical Journal*, 3(3), 214-219.
27. Çelikel, E., Aydın, F., Tekin, Z. E., Tuba, K., Karagöl, C., Tekgöz, N., & Banu, A. (2021). Juvenil Dermatomiyozyitte Farklı Klinik Fenotipler Ve Prognoz: Referans Hastane Deneyimi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 15(4), 331-336.
28. Öztörün, C. İ., Demir, R., Demirtaş, G., Bostancı, S. A., Ertürk, A., Karagöl, C., & Şenel, E. (2021). The Role Of Thiol-Disulfide And İschemia-Modified Albumin İn The Differential Diagnosis of acute scrotum in children. *Pediatric Practice and Research*, 9(2), 54-58.
29. Tuba, K., Tekin, Z. E., Çelikel, E., Aydın, F., Sezer, M., Tekgöz, N., & Banu, A. (2021). İmmünglobülin A Vaskülitinde Gastrointestinal Sistem Tutulumu İçin Belirleyici Risk Faktörleri. *Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54(3), 377-381.

30. Ekici Tekin, Z., Çelikel, E., Aydın, F., Kurt, T., Tekgöz, N., Sezer, M., Karagöl, C., & Acar, B. (2021). İmmunoglobulin A Vaskülit Referans Merkez Deneyimi: MEFV Gen Mutasyonunun Klinik Spektruma Etkisi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 11 (4) , 926-932.
31. Güngör, A., & Karagöl, C. (2020). Dört-yirmi dört ay arası çocuğu olan annelerin tamamlayıcı beslenme ile ilgili bilgi düzeyi ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 12(1), 1-6.
32. Koçoğlu, M., Güngör, A., Burhan, B. Y., Karagöl, C., & Akman, A. Ö. (2020). Evaluation of the Effects of" High-Flow Nasal ID Cannula Oxygenation" Therapy on Vital Signs in Infants Diagnosed as Severe Acute Bronchiolitis Who Are Unresponsive to Conventional Therapy. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 10(2).
33. Güngör, A., & Karagöl, C. (2020). Üçüncü basamak çocuk hastanesine başvuran ebeveynlerin memnuniyet, bağlılık ve güven düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 12(1), 40-44.
34. Güngör, A., Özmen, S., Ersoy, A. S., Eyican, E., Çakır, B. Ç., Karagöl, C., & Akman, A. Ö. (2019). Evaluation of ophthalmology consultations of inpatients in a tertiary pediatric hospital. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*, 9(2), 114-118.
35. Güngör, A., Akman, A. Ö., Karagöl, C., Koçoğlu, M., Çakır, B. Ç., Çetin, İ., & Yakut, H. İ. (2019). Evaluation Of Health Care Services Delivered To Syrian Refugees In A Tertiary Pediatric Hospital Between 2013-2016. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9(1), 46-51.
36. Güngör, A., Çatak, A. I., Çuhaci Çakır, B., Öden Akman, A., Karagöl, C., Köksal, T., & Yakut, H. I. (2018). Evaluation of Syrian refugees who received inpatient treatment in a tertiary pediatric hospital in Turkey between January 2016 and August 2017. *International health*, 10(5), 371–375.
37. Karagöl, C., Ceran, A., Güngör, A., Akman, A. Ö., & Misirlioğlu, E. D. (2018). Baboon Syndrome Associated with Ampicillin Sulbactam. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(6), 2106–2107.
38. Orgun, A., Karagöl, C., Pamuk, U., Gürsu, H. A., & Çetin, İ. (2018). A rare cause of facial nerve palsy in a young infant: Kawasaki disease. *The Turkish journal of pediatrics*, 60(4), 433–435.
39. Karagöl, C., Özdemir, M., Güngör, A., Şahiner, N., & Metin, A. (2018). Nadir Görülen Bir Dermatoz: Terra Firma-Forme Dermatozu. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 12(3), 215-217.

40. Akman, A. O., Kara, F. K., Koksall, T., Cakir, B. C., Karagol, C., & Sayli, T. (2017). Association of hemolysis with high dose intravenous immunoglobulin therapy in pediatric patients: An open-label prospective trial. *Transfusion and apheresis science*: 56(4), 531–534.
41. Gündüz, R. C., Halil, H., Özgüven, Y. D., Gürsoy, C., Karagöl, C., Çifci, A., & Özgün, S. (2016). Adölesanlardaki İntihar Girişimlerinin Profili; Demografik Özellikler, Nedenler Ve Risk Faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 10(3), 177-181.
42. Karagöl, H. İ. E., Karagöl, C., & Baysal, T. (2015). Doğumsal kalp hastalıkları ve anne-baba akrabalığı arasındaki ilişki. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 9(4), 260-263.
43. Yılmaz, Ö., Karagöl, C., Topal, E., & Bakırtaş, A. (2015). A Rare Allergy To Clarithromycin: İsolated Angioedema. *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*, 13(2), 456-462
44. Oktem, C., Guven, A., Karagol, C., & Sayli, T. R. (2013). A rare cause of isolated sixth nerve palsy in childhood: multiple sclerosis/Cocukluk caginda izole altinci sinir felcinin nadir gorulen bir nedeni: multipl skleroz. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 43(3), 205-208.
45. Karagöl, C., Karagöl, H. İ., Kırıyıcı, A., & Keleş, S. (2012). Çocuklarda akut astım atağında iskemi modifiye albumin düzeyleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 6(3), 161-166.
46. Artaç, H., Keleş, S., Karagöl, C., Göktürk, B., & Reisli, İ. (2012). Atopy And Allergic Diseases İn İmmunoglobulin A Deficiency. *Asthma Allergy Immunology*, 10(1), 025-030.
47. Karagöl, C., Karagöl, H. İ. E., Keleş, S., Artaç, H., & Reisli, İ. (2012). Clinical Features And Risk Factors İn Children With Acute Asthma Attack. *Asthma Allergy Immunology*, 10(2), 070-077.
48. Ozbek, O., Koksall, Y., Osman, K., Karagol, C., Ozbek, S., & Kilic, M. (2011). Priapism as presenting manifestation of germ cell Tumor in a child. *International Journal of Hematology and Oncology*, 32(1), 045-047.
49. Reisli, I., Artac, H., Pekcan, S., Kara, R., Yumlu, K., Karagol, C., & Artac, M. (2009). CD19 deficiency: a village screening study/CD19 molekul eksikligi: Bir koy taramasi. *Turkish Pediatrics Archive*, 127-131.

50. Peru, H., Karagöl, C., Karagöl, H. İ., & Elmacı, A. (2008). Uzamış Febril Myalji Sendromu İle Ortaya Çıkan Ailesel Akdeniz Ateşi Olgusu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 61(2), 93-95.
51. Peru, H., Karagöl, C., Elmacı, A., & Kara, F. (2008). Nefrotik Sendromlu 141 Çocuk Olgunun Retrospektif Analizi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 24(1), 23-29.
52. Peru, H., Elmacı, A. M., Karagöl, C., Kara, F. (2007). Perkütan Böbrek Biyopsisi Uygulanan 78 Olgunun Klinikopatolojik Açıdan Değerlendirilmesi. *Selçuk Tıp Dergisi*, 23(4), 173-179.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..