



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE YETERSİZLİĞİNDE
ÇOCUK HEKİMLERİNİN YAKLAŞIMLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus COŞAR

ADYAMAN - 2023



T.C

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE YETERSİZLİĞİNDE ÇOCUK HEKİMLERİNİN YAKLAŞIMLARI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus COŞAR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Tanrıverdi

ADYAMAN - 2023



ONAY SAYFASI

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin TANRIVERDİ danışmanlığında Dr. Yunus COŞAR tarafından yapılan “*D Vitamini Eksikliği Ve Yetersizliğinde Çocuk Hekimlerinin Yaklaşımları*” başlıklı tez çalışması .../.../2023 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından **COCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINDA** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Mehmet TURGUT

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE.....: Doç. Dr. Habip ALMIŞ

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

(İmza)

ÜYE Doç. Dr. Selahattin AKAR

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

(İmza)

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2023

.....

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan saygı değer hocam Sn. Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin TANRIVERDİ'ye,

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle iyi bir hekim, bilim insanı olmamı destekleyen, hiç yılmayan, güçlü duruşu ile örnek aldığım, anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Mehmet TURGUT' a,

Anabilim Dalımızdaki değerli öğretim üyelerinden; Sn. Prof. Dr. Çapan KONCA, Sn. Doç. Dr. Habip ALMIŞ, Sn. Doç. Dr. Selahattin AKAR, Sn. Doç. Dr. İbrahim Hakan BUCAK, Sn. Doç. Dr. Levent KORKMAZ, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Ali ÖZTÜRK, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Güneş IŞIK'a birlikte çalıştığım bütün asistanlığım süresince huzurlu bir çalışma ortamını paylaştığım araştırma görevlisi, ebe ve hemşire arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu zamana kadar bana desteğini esirgemeyen aileme, bu süreçte bana destek olan sevgili eşim Şifa ve biricik oğlum Mert Kayra'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Yunus Coşar
Adıyaman-2023

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, çocuk hekimlerinin D vitamini eksikliği veya yetersizliği tanısı koydukları hastalara yaklaşımlarını tespit etmek ve çocuk hekimlerinde olabilecek yanlış uygulamaları tespit ederek hekimlere gerekli eğitimler verilip bu yanlışlarının en aza indirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktorlarının D vitamin eksikliği veya yetersizliği tanısı koydukları hastalara yaklaşımlarını tespit etmek amacı ile yapılmış bir anket çalışmasıdır. Adıyaman ve çevre illerde hekimlik yapan gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya katılmayı kabul eden aktif olarak çalışan 185 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktoru tarafından 01.11.2022-01.02.2023 tarihleri arasında yürütüldü.

Bulgular: Çalışmaya 185 hekim katıldı. Katılımcıların 100'ü (%54,1) kadın, 85'i (%45,9) erkekti. Yaş ortalaması $36,3 \pm 4,8$ olarak tespit edildi. Meslekteki çalışma süreleri $10,4 \pm 4,7$ yıl olarak hesaplandı. Katılımcıların "D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?" sorusuna %98,2'si 25(OH)D vitamini, %88'i Fosfor, %88'i Kalsiyum, %62,6'sı Parathormon, %27,5'i El bilek grafisi, %5,ü Magnezyum, %4,8'i 1.25 Dihidroksi Vitamin D cevabı vermişlerdir. "Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?" sorusuna, %49,7'si <30 ng/ml, %41,6'sı <20 ng/ml, %5,4'ü <15 ng/ml, %2,2'si <50 ng/ml, %1,1'i <5 ng/ml cevaplarını vermişlerdir. "Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?" sorusuna, %54,6'sı <20 ng/ml, %29,2'si <15 ng/ml, %9,7'si <30 ng/ml, %2,7'si <50 ng/ml, %2,2'si <5 ng/ml, %1,1'i <12 ng/ml, %0,5'i <10 ng/ml cevap vermişlerdir. "Ciltten D vitamin sentezi için en uygun güneşlenme saati ne zamandır?" sorusuna 139 kişi (%75,1) 10:00-15:00 saatleri arası, 28 kişi (%15,1) 15:00-17:00 saatleri arası, 16 kişi (%8,6) 07:00-10:00 saatleri arası, 2 kişi (%1,1) 10:00-12:00 saatleri arası cevaplarını vermişlerdir. "Tedavide hangi preparatı tercih edersiniz?" sorusuna 159 kişi (%85,9) damla formu, 24 kişi (%13) ampul, 2 kişi (%1,1) tablet yanıtını vermiştir. "D vitamin eksikliği veya yetersizliğinde nasıl tedavi verirsiniz?" sorusuna 90 kişi (%48,6) 6 hafta süre ile 1000-2000 IU/gün, 47 kişi (%25,4) 6 hafta süre ile 2000-5000 IU/gün, 26 kişi (%14,1) 6 hafta süre ile haftada bir 50000 IU/gün, 18 kişi (%9,7) Stoss tedavi (150000-

300.000 IÜ/gün), 2 kişi (%1,1) Yaşa göre değişir cevaplarını vermişlerdir. “Hangi durumlarda parenteral(intramüsküler) tedavi tercih edersiniz?” sorusuna 54 kişi (%29,2) Emilim bozukluğu olan hasta, 29 kişi (%15,3) Kullanmadım cevaplarını vermiştir. “Hangi durumlarda yatarak D vitamini tedavisi verirsiniz?” sorusuna 58 kişi (%31,4) Semptom varsa, 29 kişi (%15,7) Semptom varsa, Aile uyumu yoksa cevaplarını vermiştir. “Hangi hastalara D vitamini profilaksisi önerirsiniz?” sorusuna 181 kişi (%97,4) <1 Yaş hasta, 146 kişi (%78,5) Kronik hastalığı olanlar, 130 kişi (%70) Riskli coğrafyada yaşayanlar, 116 kişi (%62,4) Kronik ilaç kullanımı olanlar cevaplarını vermiştir. “D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarında hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?” sorusuna 67 kişi (%36,2) Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets), 34 kişi (%18,4) Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, 29 kişi (%15,7) Semptomatik ise (Rikets) cevaplarını vermişlerdir. “Hastayı tekrar ne zaman değerlendirirsiniz?” sorusuna 106 kişi (%57,3) 3 ay sonra, 52 kişi (%28,1) 1 ay sonra cevaplarını vermiştir. “Fontaneli erken kapanan çocuklarda D vitamin profilaksisini kesmek gerekir mi?” sorusuna 168 kişi (%90,8) hayır, 17 kişi (%9,1) evet cevaplarını vermiştir. “D vitamini profilaksisini ne kadar süre öneriyorsunuz?” sorusuna 37 kişi (%20) 3 ay, 30 kişi (%16,1) 1 yıl, 17 kişi (%8,8) 1 yaşına kadar cevaplarını vermiştir.

Sonuç: Bu çalışma doktorların uygulamalarına yönelik yanıtlar gerçekte yapılan uygulamalardan ziyade doktorların kendi beyanlarını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamıza katılan doktorların D vitamini takviyesi önerme sıklığı, seçim yanlılığı, hatırlama ve raporlama önyargıları her türlü ölçeğin sınırlılıkları arasındadır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği, Çocuk Hekimleri

ABSTRACT

Introduction and Aim: This study aims to identify the approaches of pediatricians toward patients diagnosed with vitamin D deficiency or insufficiency, reveal possible malpractices in pediatricians, and minimize these malpractices by providing necessary training to pediatricians.

Material and Method: This survey research was conducted to identify the approaches of pediatricians toward patients diagnosed with vitamin D deficiency or insufficiency. The study was conducted on 185 actively working pediatricians who agreed to participate in the research voluntarily in Adıyaman, Turkey, and surrounding provinces between November 1st, 2022, and February 1st, 2023.

Results: A total of 185 pediatricians participated in the study. Among the participants, 100 (54.1%) were female, and 85 (45.9%) were male. The mean age was 36.3 ± 4.8 years. Their number of working years in the profession was 10.4 ± 4.7 years on average. The question "Which tests do you use for the diagnosis of vitamin D deficiency?" was responded as 25(OH)vitamin D by 98.2% of the participants, phosphorus by 88%, calcium by 88%, parathyroid hormone by 62.6%, wrist radiography by 27.5%, magnesium by 5%, 1,25-Dihydroxy-vitamin D by 4.8%. To the question "At what level do you consider vitamin D insufficiency?" 49.7% answered <30 ng/ml, 41.6% answered <20 ng/ml, 5.4% answered <15 ng/ml, 2.2% answered <50 ng/ml and 1.1% answered <5 ng/ml. To the question "At what level do you consider vitamin D deficiency?", 54.6% answered <20 ng/ml, 29.2% <15 ng/ml, 9.7% <30 ng/ml, 2.7% <50 ng/ml, 2.2% <5 ng/ml, 1.1% <12 ng/ml, and 0.5% <10 ng/ml. To the question "When is the best time for sun exposure to synthesize vitamin D through the skin?", 139 (75.1%) of the participants answered between 10:00-15:00, 28 (15.1%) answered 15:00-17:00, 16 (8.6%) answered 07:00-10:00, and 2 (1.1%) answered 10:00-12:00. To the question "Which preparation do you prefer for treatment?", 159 (85.9%) answered drops, 24 (13%) ampoules, and 2 (1.1%) answered pills. To the question "How do you treat vitamin D deficiency or insufficiency?" 90 (48.6%) answered 1000-2000 IU/day for 6 weeks, 47 (25.4%) answered 2000-5000 IU/day for 6 weeks, 26 (14.1%) answered 50000 IU/day once a week for 6 weeks, 18 (9.7%) answered Stoss

therapy (150000-300000 IU/day), and 2 participants (1.1%) responded that the treatment depends on age. To the question "In which cases do you prefer parenteral treatment?", 54 (29.2%) answered "Patients with malabsorption", and 29 (15.3%) answered as "I never used". To the question "In which cases do you administer D vitamin treatment in a hospital setting?", 58 participants (31.4%) answered "If there are symptoms", and 29 (15.7%) answered "If there were symptoms and there was no family compliance." To the question "To which patients do you recommend vitamin D prophylaxis?", 181 participants (97.4%) answered "Patients < 1-year-old", 146 (78.5%) answered "Those with chronic diseases", 130 (70%) answered "Those living in a high-risk geography", and 116 (62.4%) answered "Those with chronic drug use". To the question "In which cases of vitamin D deficiency would you refer the patient to an advanced institution?", 67 participants (36.2%) answered "In case of non-response to treatment and if symptomatic (rickets)", 34 (18.4%) answered "In case of non-response to treatment", and 29 participants (15.7%) answered "If symptomatic (rickets)." To the question "When do you reassess the patient?", 106 (57.3%) answered "After 3 months", and 52 (28.1%) answered "After 1 month". To the question "Is it necessary to discontinue vitamin D prophylaxis in children with early fontanelle closure?", 168 (90.8%) answered "No", and 17 (9.1%) answered "Yes". To the question, "How long do you recommend vitamin D prophylaxis?", 37 participants (20%) answered "3 months", 30 (16.1%) answered "1 year", and 17 (8.8%) answered "up to 1 year of age".

Conclusion: In this study, responses regarding the practices of pediatricians reflect their self-reports rather than actual practices. However, the frequency of vitamin D supplementation recommended by the pediatricians who participated in our study is subjected to selection bias, recall bias, and reporting biases, which are among the limitations inherent to any scale.

Keywords: Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency, Pediatricians

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT	IV
TABLolar DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
D Vitamini Biyokimyası	3
D Vitamini Düzeylerinin Ölçümü	5
Çocuklarda D Vitamini Eksikliği ve Epidemiyoloji	8
Çocuklarda D Vitamini ve Diyet.....	11
0–12 Ay Çocuklarda D Vitamini Takviyesi	13
Prematüre Doğmuş Bebeklerde D Vitamini Takviyesi	15
1–18 Yaş Çocuklarda D Vitamini Takviyesi	17
D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri	20
Beslenme Raşitizmi	20
Kemik Sağlığı.....	22
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	25
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Diğer Enfeksiyonlar	28
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Astım	30
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Atopik Dermatit ve Alerjik Hastalıklar	32
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus	34
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Çölyak Hastalığı	35
D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Obezite ve Metabolik Sendromlar	37
3.MATERYAL ve METOD.....	40
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	50

6.SONUÇLAR.....	58
7.KAYNAKLAR.....	61
8.EKLER.....	89



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Şu an için kabul edilmiş çeşitli D vitamini düzeyleri	6
Tablo 2. Uluslararası Dernek ve Kuruluşlara göre D vitamini durumunun tanımı	9
Tablo 3. 0–12 ay çocuklarda D vitamini eksikliği ve risk faktörleri.....	15
Tablo 4. 1 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda D vitamini eksikliği ve risk faktörleri...19	
Tablo 5. D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?	42
Tablo 6. D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız? (cevapların sadeleştirilmiş hallerine göre dağılımları)	43
Tablo 7. Hangi değerde D vitamin yetersizliği düşünürsünüz?	43
Tablo 8. Hangi değerde D vitamini eksikliği düşünürsünüz?	44
Tablo 9. Ciltten D vitamin sentezi için en uygun güneşlenme saati ne zamandır?	45
Tablo 10. D vitamini eksikliğinde nasıl tedavi verirsiniz?	46
Tablo 11. Hangi durumlarda parenteral(ım) tedavi tercih edersiniz?.....	46
Tablo 12. Hangi durumlarda yatarak D vitamin tedavisi verirsiniz?	47
Tablo 13. Hangi hastalara D vitamin profilaksisi önerirsiniz?	48
Tablo 14. Bebeklerde D vitamin profilaksisine ne zaman başlarsınız?.....	48
Tablo 15. D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarında hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Deri - D vitamini üretiminin birincil kaynağı.....	4
Şekil 2. D vitamini kaynakları ve metabolizması.....	8
Şekil 3. Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?	44
Şekil 4. Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?	45



KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALP	Alkalen Fosfataz
DEXA	Çift Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi
dl	Desilitre
EFSA	Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
FEV	Zorlu Ekspiratuar Hacim
g	Gram
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IL	İnterlökin
IU	İnternasyonal Ünite
IOM	Amerika Birleşik Devletleri Tıp Enstitüsü
kg	Kilogram
L	Litre
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
ng	Nanogram
nmol	Nanomol
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması
PTH	Paratiroid Hormon
SACN	İngiliz Beslenme Bilimsel Danışma Komitesi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Th2	T Helper 2
T1 DM	Tip1 Diabetes Mellitus
UV	Ultraviyole
VDR	Vitamin D Reseptörü
VBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein

VİTAMİN D3	Kolekalsiferol
VİTAMİN D2	Ergokalsiferol
25(OH)D	25-Hidroksi vitamin D
1,25(OH)2D	1,25-Dihidroksi vitamin D



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sanayi Devrimi sırasında sık görülen bir çocukluk hastalığı olan D vitamini eksikliği raşitizmi, bir kaşık balık yağı ile önlenebiliyordu. Hastalık, güneş ışığına daha çok çıkmak ve gıdalara D vitamini takviyesi eklemek de dahil olmak üzere yaşam koşullarında meydana gelen iyileşmeler sayesinde çocuk popülasyonunda artık görülüyor. Yirminci yüzyıl boyunca, genel popülasyonda sağlığı korumak için gerekli D vitamini takviyesi oranını inceleyen çalışmalar azdır. Bebekler için önerilen dozun yarısını öneren (5 mcg/gün, 200 IU/gün) ve bu oranı dahi fazla bulan Amerika Birleşik Devletleri Tıp Enstitüsü'nün (IOM) 1989 yılındaki raporunda açıkça görüldüğü üzere D vitamininin sağlık için önemi üzerinde pek durulmamıştır [1]. Bebekler için önerilen 10 mcg/günlük doz, raşitizmi önleyen bir kaşık balık yağındaki D vitamini miktarını temel alarak önerilmiş olup, 1989 yılında dahi D vitamini fizyolojisine ilişkin bilimsel anlayışın ne kadar sınırlı olduğunu göstermektedir.

Bin dokuz yüz doksanlara gelindiğinde bebeklerde D vitamini eksikliği raşitizmi vakalarının dünya genelinde yeniden ortaya çıktığı görülmüştür. Bu vakalar çeşitli popülasyonlarda görülmekle birlikte, güneş ışığına daha az maruz kalanlarda (yani, özellikle kış aylarında ve yüksek enlemlerde yaşayanlarda), daha koyu cilt pigmentasyonuna sahip olanlarda veya kapalı giyinen kadınlarda görülmüş ve genellikle emzirme ile ilişkilendirilmiştir. Prevalanstaki bu küçük ama önemli artışa rağmen, çalışmalar önerilen dozun "çoğu" popülasyonda raşitizmi önlediği düşünülen 27,5 nmol/L (11 ng/ml) 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) oranına ulaşmak için yeterli D vitamini sağladığını göstermiş olduğu için IOM 1997 yılında D vitamini takviyesi önerisini 10 mcg/gün'den 5 mcg/gün'e düşürmüştür [1]. İlginç bir şekilde, giderek artan raşitizm raporlarına rağmen, Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ABD Tıp Enstitüsü'nün 1997 tavsiyesine uymayı seçerek tüm bebekler, çocuklar ve ergenler için önerilen D vitamini dozunu 400'den 200 IU/gün'e düşürmüştür [2].

Yirmi birinci yüzyılın başları halk sağlığında D vitamini açısından bir fikir birliğine varılamayan bir dönem olmuştur. Vaka raporları arttıkça, paradoksal bir şekilde kamu politikası tavsiye edilen D vitamini takviye dozunu azaltmış ve en nihayetinde, yetişkin popülasyonlar üzerinde yapılan araştırmalarla, optimal sağlık

sonuçlarıyla ilişkili D vitamini oranı, 25(OH)D oranı belirlenmeye başlamıştır. Daha önce önerilen 27,5 nmol/L (11 ng/ml) 25(OH)D konsantrasyonu, 3 yetişkin kohortunda 25(OH)D oranına ilişkin gözlemsel çalışmalara dayanmış olduğundan dolayı, D vitamini işlevini optimize etmek için gerekli D vitamini oranına ilişkin bu yeni araştırmalara acilen ihtiyaç duyulmuştur. Sağlıklı yetişkin gönüllülerden oluşan bir kohorttaki D vitamini durumu, cankurtaranlardan oluşan bir kohorttaki durumla (güneş ışığına yüksek oranda maruz kalanlar) ve D vitamininin karaciğerde 25(OH)D'ye dönüştürülmesinde zorluk yaşadığı düşünülen biliyer sirozlu bireylerden oluşan başka bir kohorttaki durumla karşılaştırılmıştır. Bu ölçümleri kullanarak 25(OH)D oranı için bir çan eğrisi geliştirilmiş, cankurtaranların durumu en yüksek "normal", sağlıklı gönüllüler "normal" ve safra sirozu hastaları ise "düşük" olarak belirlenmiştir [3]. Bu ve diğer çalışmalarda, "sağlıklı gönüllülerde" D vitamini yetersizliği veya eksikliği görülebileceği olasılığını göz ardı etmiştir.

Yirmi birinci yüzyılın başlarında, bazı araştırmacılar bağırsaktan kalsiyum emilimini optimize etmek, paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonlarını uygun şekilde düşürmek ve kemik mineralizasyonunu optimize etmek için gerekli D vitamini oranını belirlemeye yönelik çalışmalar yaptıklarında, bu mevcut normal tanımı tartışmalı olmaya başlamıştır. Yetişkin popülasyonda D vitamini fonksiyonuna ilişkin bu çalışmaların sonuçları, yetişkin kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığı için yeterli D vitamini alt sınırı olarak 75-100 nmol/L'ye işaret etmiştir. Bu ve diğer çalışmalar sayesinde, sadece D vitamini eksikliği tanımını değil, aynı zamanda D vitamini yeterliliği tanımını da içeren yeni halk sağlığı önerileri yapılmıştır. AAP, 2008 yılında 2003 yılındaki açıklamasını yeniden değerlendirerek tüm bebekler, çocuklar ve ergenler için tavsiye edilen dozu en az 400 IU/gün'e yükseltmeye karar vermiştir [9].

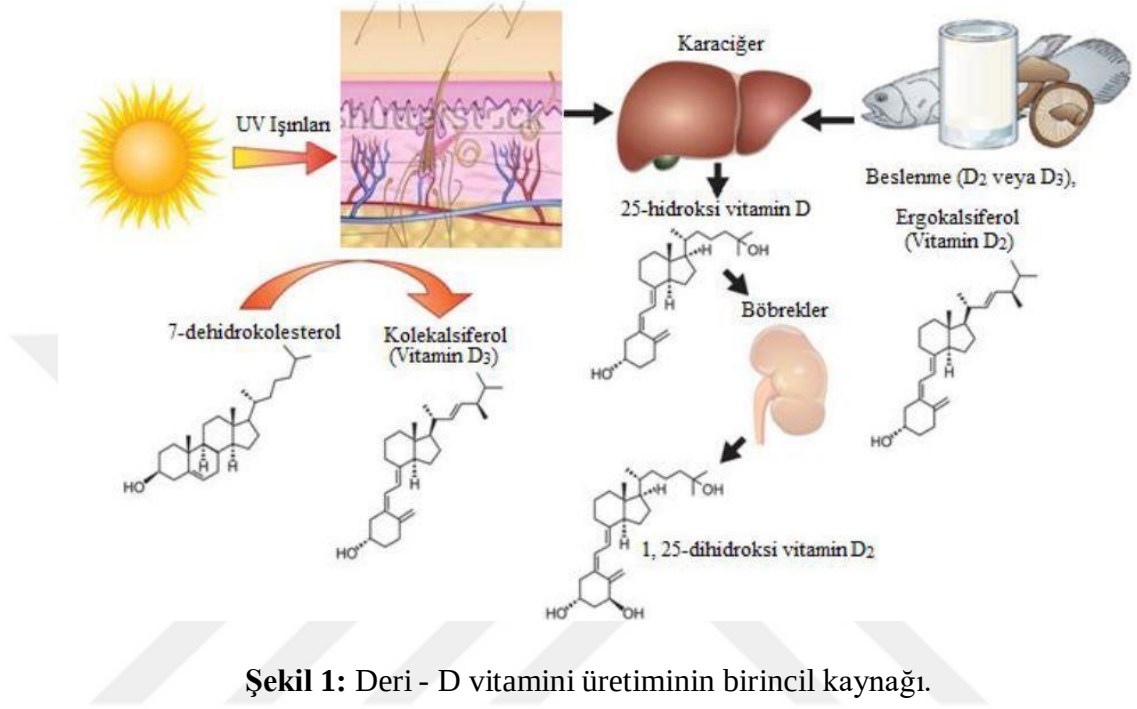
Bu çalışmanın amacı; çocuk hekimlerinin D vitamin eksikliği veya yetersizliği tanısı koydukları hastalara yaklaşımlarını tespit etmektir. Bu şekilde çocuk hekimlerinde olabilecek yanlış uygulamaları tespit ederek hekimlere gerekli eğitimler verilip bu yanlışları minimize etmek amaçlanmıştır. Bu sayede insan vücudu için çok önemli bir vitamin olan D vitamini eksikliğinin yeterli düzeyde tedavi edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

D Vitamini Biyokimyası

Adına rağmen D vitamini bir vitamin değil, steroid bir hormondur. Vitaminler antioksidan veya enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak işlev görürler ve genellikle gıdalardan elde edilirler. Steroid hormonlar ise gen ekspresyonunu düzenleyerek vücudun ihtiyaç duyduğu protein üretimini açar veya kapatır. D vitamini, sırasıyla bitki ve hayvan sterol fraksiyonlarının, fitosterolün ve kolesterolün güneş ışığı tarafından aktive edilmesiyle üretilir (Şekil 1). Ultraviyole-B ışıması ile aktive edilen bitki sterolleri D-2 vitamini üretir. Hayvanlarda ve insanlarda, öncelikle cildin epidermal tabakasında bulunan D vitamini öncüsü olan 7-dehidrokolesterol, D-3 vitamini üretmek üzere güneş ışığı tarafından aktive edilir ve D vitamini bağlayıcı proteinine (VBP) bağlanır. Bu, karaciğere taşınarak burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hızla hidroksile edilerek D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] üretilir [2]. Ardından, 25-hidroksivitamin D 1- α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla meydana gelen ilave hidroksilasyon sayesinde, 25(OH)D biyolojik olarak aktif form olan 1,25 di-hidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülür. Burada, 1,25 di-hidroksivitamin D, çok çeşitli biyolojik süreçleri kontrol eden D vitamini nükleer hormon reseptörlerine (VDR'lere) bağlanarak doğrudan veya dolaylı olarak 200'den fazla farklı geni regüle eder. Paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum ve fosfor seviyeleri tarafından sıkı bir şekilde düzenlenen 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D'ye dönüşümü çoğunlukla böbrekte gerçekleşir. Bu aktive olmuş durumdayken, D vitamini serum kalsiyumunu ve kemik metabolizmasını düzenleyen klasik endokrin etkilere sahiptir [3]. Bu 1,25(OH)2D'ye dönüşüm işlemi beyin, meme ve deri gibi çeşitli dokularda ve ayrıca monosit ve makrofajlarda da gerçekleşir. Bu lokal 1,25(OH)2D üretimi hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu düzenler ve bu bölgelerdeki bağışıklık fonksiyonunu geliştirir [4]. Bu mekanizma sayesinde D vitamini, otokrin ve parakrin işlevleri aracılığıyla doğrudan hücrelere etki eder ve otonom kontrol altındadır [5]. VDR'ler bağışıklık sisteminin tüm doku ve hücrelerinin çekirdeğinde her yerde bulunur ve vücudun hemen hemen her yerinde gen ekspresyonu için aktive edilmiş 1,25(OH)2D'ye yanıt verebilir. Bu çeşitli endokrin ve

parakrin işlevler, D vitamininin neden çeşitli hastalıklar üzerinde geniş bir etkiye sahip olduğunu açıklayabilir.



Şekil 1: Deri - D vitamini üretiminin birincil kaynağı.

Yeterli 25(OH)D seviyesi, aktive 1,25(OH)2D'nin optimal üretimi için kritik öneme sahiptir. Yiyecekler sınırlı bir D vitamini kaynağı sağladığından (somon, sardalya, ton balığı, D3 vitamini için balık yağı ve D2 vitamini için yumurta sarısı veya Shiitake mantarı), sadece beslenme ile günde yalnızca 100 ila 200 IU D vitamini alınabilir. Öte yandan, vücudun yüzey alanının %30'u günde 15 ila 30 dakika güneş ışığına maruz kaldığında 10.000 ila 20.000 IU üretilir [6]. Güneş ışığı, her biri farklı cilt penetrasyonu ve biyolojik etkilere sahip UVA, UVB ve UVC ışınları üretmektedir. UVB ışınlarının sadece çok dar bir bandı (290-320 nm) epidermiste 7-dehidrokolesterolü aktive eder. Dünya yüzeyine ulaşan UVB ışınlarıysa güneşin zenit açısından doğrudan etkilenmektedir. Güneş ışınlarının eğik doğası nedeniyle günün sabah erken veya öğleden sonra geç saatlerinde dünya yüzeyine çok az UVB ulaşır. D vitamini üretiminde en etkili olan UVB ışınları, güneşin dünya yüzeyine en dik olduğu saatlerdeki (sabah 10 ile öğleden sonra 3 arasında) ışıktır. Zenit açısı mevcut mevsim ve enlemden de etkilenir. Kuzey ve güney yarım kürede, 33° enlemin ötesinde, zenit

açısı kış aylarında en düşük seviyededir ve neredeyse hiç D vitamini üretimi mümkün değildir [7].

Mevsim, günün saati ve bulunulan enlemin yanı sıra başka faktörler de UVB maruziyetini sınırlar. Güneş kremi D vitamini üretimini %95 (SPF 8) ile %99 (SPF 15) oranında düşürmektedir (SPF 15). Hapishanelerde, okullarda, bakımevlerinde veya hastanelerde kapalı ortamdan çıkamayan kişiler çok az doğrudan güneş ışığı almaktadır. Açık tenli bireylere kıyasla, aynı miktarda D vitamini üretebilmek için koyu tenli bireyler aynı miktardaki güneş ışığına 10 ila 15 kat daha fazla maruz kalmalıdır. Melanin ultraviyole ışınını emerek D vitamini üretimi için gereken UVB fotonlarını engeller [8]. Hava kirliliği ve bazı kültürlerdeki tüm vücudu örten giysiler de UVB maruziyetini azaltmaktadır. Buna ek olarak, obezite yüzünden ciltte sentezlenen D vitamini deri altı yağ hücrelerinde tutulduğundan 1,25(OH)₂D'ye dönüşüm gerçekleşmediği için dolaşımdaki D vitamini miktarı obeziteden etkilenmektedir [2].

Bazı ilaçlar ve tıbbi durumlar da dolaşımdaki D vitamini miktarını etkileyebilir. Fenobarbital, valproik asit ve ketokonazol gibi metabolizma için sitokrom P-450 sistemine dayanan ilaçlar, bu yolak için D vitamini ile rekabet eder. İlaç-vitamin çalışmalarında, bu ilaçların kullanımıyla D vitamini seviyelerinde düşüş olduğu gösterilmiştir. Kistik fibrozis veya Crohn hastalığı gibi emilim bozuklukları, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığı da D vitamini seviyesi ve emilimini etkiler [4].

D Vitamini Düzeylerinin Ölçümü

Hangi vitamin D düzeyinin ölçüleceği, klinik olarak neyin değerlendirileceğine bağlıdır. Metabolik olarak inaktif olmasına rağmen, D vitamininin dolaşımdaki ana formu 25(OH)D'dir. Genellikle genel D vitamini düzeyinin en iyi göstergesidir ve D vitamini depolarını klinik hastalıkla ilişkilendirmek için kullanılır. Dolaşımdaki yarılanma ömrü 2 ila 3 haftadır (Tablo 1). Metabolik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂D, 25(OH)D, PTH, kalsiyum ve fosfor tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve 1,25(OH)₂D'nin renal üretimiyle ilgili kalsiyum metabolizması bozukluklarını değerlendirmek amacıyla ölçülür. Dolaşımdaki yarılanma ömrü 4 ila 6 saattir.

Tablo 1: Şu an için kabul edilmiş çeşitli D vitamini düzeyleri [9].

>150 ng/ml	Toksisite
100 ng/ml	Maksimum üst limit
40–70 ng/ml	İdeal aralık
>30 ng/ml	Yeterli
21–29 ng/ml	Yetersiz
<20 ng/ml	Eksik

Düşük 25(OH)D seviyeleri, kalsiyumun bağırsaktan emiliminin azalmasına neden olarak iyonize kalsiyumda geçici bir düşüşe yol açar. Bu durum, kemiklerden kalsiyumu mobilize etmek, böbreklerden tübüler kalsiyum geri emilimini arttırmak ve böbrekler tarafından 1,25(OH)2D üretimini arttırmak amacıyla PTH artışını tetikler. Bu artmış 1,25(OH)2D üretimi her zaman gerçekleşmeyebilir, bu nedenle düşük 25(OH)D normal veya yüksek 1,25(OH)2D seviyeleri ile ilişkili olabilir [4].

D vitamini toksisitesi hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi ile birlikte 25(OH)D düzeyinin >150 ng/ml olması olarak tanımlanır. Güneş ışığı vücutta üretilen fazla D vitamini yok ettiğinden dolayı sadece güneşe maruz kalarak D vitamini zehirlenmesi yaşamak mümkün değildir. Yaz aylarında açık havada çalışanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, doğal olarak üretilen D vitamini seviyelerinin ortalama 50 ng/ml olduğu görülmüştür. Sahillerdeki cankurtaranlarda, toksisite kanıtı olmaksızın 100 ila 125 ng/ml seviyeleri bildirilmiştir [10]. Uzun bir süre boyunca günde 10.000 IU'dan fazla D vitamini takviyesi alındığında potansiyel olarak toksisite meydana gelebilir.

D vitamini eklenmiş bir balık yağı takviyesi alan çocuklarda D vitamini toksisitesi meydana geldiği bildirilmiştir. Bu çocuklar hiperkalsemi semptomlarıyla (halsizlik, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma) başvurmuş ve serum kalsiyum seviyelerinin 13,4 ila 18,8 mg/dl olduğu görülmüştür. Ayrıca 25(OH)D seviyeleri de 340 ila 962 ng/ml arasında ölçülmüştür. D vitamini takviyesi tespit edildiğinde ve ürün test edildiğinde, D vitamininin iddia edilen miktarın 4.000 katı olduğu görülmüştür. Bu çocuklar için tahmin edilen D vitamini alımı günde 266.000 ila 800.000 IU arasında

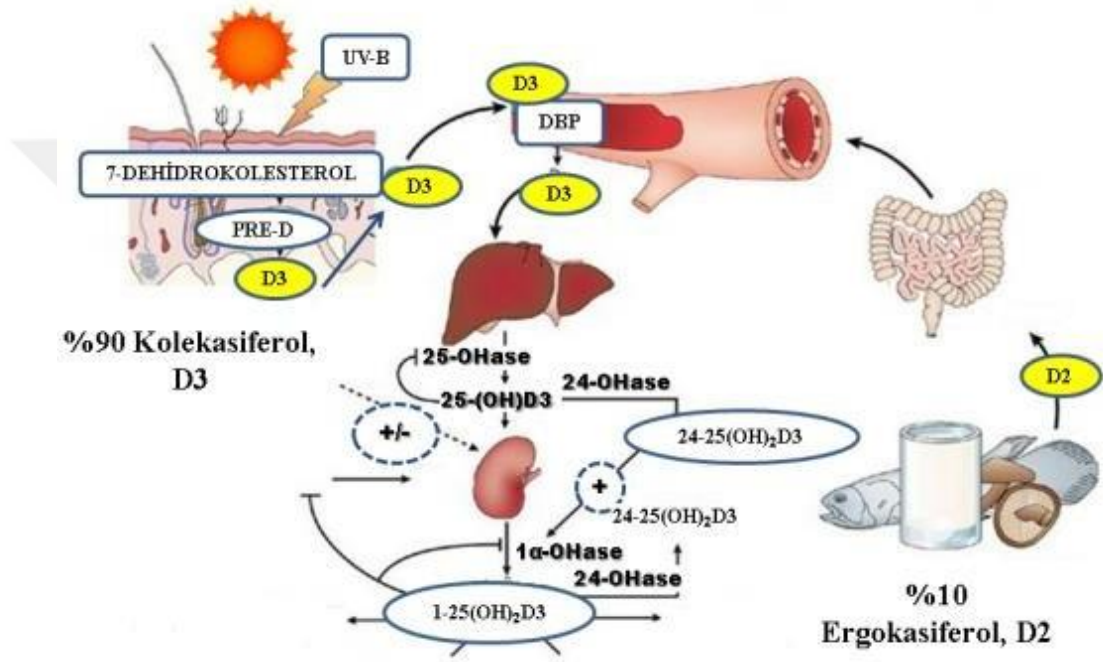
değişmektedir. Takviyenin ve tedavinin kesilmesiyle kalsiyum seviyeleri 3 gün içinde, 25(OH)D seviyeleri ise 2-3 ay içinde normale dönmüştür [11].

Öte yandan, sırasıyla <30 ng/ml ve <20 ng/ml olan yetersiz ve eksik D vitamini seviyeleri genel popülasyonda yaygındır. Yakın zamanda yapılan bir Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (NHANES), 6-18 yaş arası ABD'li çocukların %10,3'ünde (tahmini popülasyon 5,5 milyon) 25(OH)D seviyesinin <16 ng/ml olduğunu tahmin edilmiştir. Genel olarak, D vitamini seviyeleri Afrikalı-Amerikalı çocuklarda ortalama 20 ng/ml ve İspanyol çocuklarda 24 ng/ml ile en düşük seviyededir. Bu çocukların çoğunda standart radyografilerde bazı kemik demineralizasyonu kanıtı bildirilmiştir [12, 13]. Bu durumun özellikle deri pigmenti, diyet, yaşam tarzı veya bunların bir kombinasyonu ile ilgili olup olmadığı açık değildir.

D vitamini eksikliği durumlarında beslenmeyle alınan kalsiyumun yalnızca %10 ila %15'i ve beslenmeyle alınan fosforun %60'ı bağırsak kanalından emilir. 25(OH)D seviyeleri 40 ng/ml'nin altına düştüğünde, bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması nedeniyle PTH aktive olur. PTH osteoblastları aktive ederek kemikteki kalsiyum-fosfor-kollajen matriksini eriten osteoklast oluşumunu uyarır. Tedavi edilmediği takdirde bu durum osteopeni ve raşitizme yol açabilir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Avustralya'da belgelendiği üzere, sanayileşmiş dünyadaki raşitizm insidansı son yirmi yılda artmıştır [14, 15, 16]. Raşitizm en çok koyu pigmentli ırklar (göçmen mülteciler), yüksek enlemlerde yaşayanlar ve yeterli D vitamini takviyesi almayan anne sütü veya mama ile beslenen bebekler arasında yaygındır.

D vitamini uzmanları, toksisite olmaksızın optimal iskelet fonksiyonuna ulaşmak için 70 ila 40 ng/ml 25(OH)D seviyelerinin hedeflenmesini önermektedir [3, 9]. 25(OH)D düzeyleri 40 ng/ml'nin üzerinde olduğunda PTH'nin baskılanacağından dolayı kalsiyumun bağırsaklardan en uygun şekilde emilmesi mümkün olur. İskeletsel faydanın ötesinde, araştırmalarda daha iyi sağlık sonuçları ile daha yüksek D vitamini seviyeleri arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yine de, D vitamini seviyelerinin yukarıda belirtilen optimal seviyelere taşınması konusu tartışmalıdır ve D vitamini takviyesi ile ilgili 2010 IOM raporunun yayınlanmasından bu yana yapılan

tavsiyeler arasında çelişkiler vardır. Bu raporda, 600 IU'luk önerilen günlük alım miktarının, ölçülen kan seviyelerine bakılmaksızın herhangi bir çocuğa veya yetişkine verilmesi gereken üst sınır olduğu savunulmaktadır [17]. Bununla birlikte, öncelikle yetişkinlerde olmak üzere yayınlanmış çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde, daha yüksek 25(OH)D seviyelerinin hastalık insidansının önleminde anlamlı olduğu görülmüştür. Bunun çocuklarda koruyucu sağlık hizmetleri açısından önemli sonuçları olabilir (Şekil 2) [18].



Şekil 2: D vitamini kaynakları ve metabolizması

Çocuklarda D vitamini Eksikliği ve Epidemiyoloji

D vitamininin dolaşımdaki ana formu, 2-3 haftalık bir yarı ömre sahip olan 25(OH)D'dir. D vitamini durumunu izlemek için en iyi biyobelirteçtir. Literatürde, güvenilir bir testle ölçülen serum 25(OH)D seviyesine dayalı olarak D vitamini eksikliği için çeşitli sınır değerleri önerilmiştir. Bu sınır değerler PTH geri bildirim eşiği, kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve kemik sağlığına bakarak (raşitizm/osteomalazi varlığı, düşük kemik kütlesi ve/veya mineral içeriği, kırık riski)

türetilmiştir [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10] (Tablo 2). Öte yandan, çalışmaların çoğu yetişkinler üzerinde yapılmıştır.



Tablo 2: Uluslararası Dernek ve Kuruluşlara göre D vitamini durumunun tanımı

Dernek/Kuruluş	Ciddi eksiklik	Eksiklik	Yetersizlik	Yeterlilik
Kanada Pediatri Derneği [1]	–	< 10 ng/ml	10–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Lawson Wilkins Pediatrik Endokrin Derneği [2]	< 5 ng/ml	5–14 ng/ml	15–19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Tıp Enstitüsü [3]	–	< 12 ng/ml	12–20 ng/mla	≥ 20 ng/ml
Endokrin Derneği [4]	–	< 20 ng/ml	21–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
İngiliz Pediatrik ve Adolesan Kemik Grubu [5]	–	< 10 ng/ml	10–19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Fransız Pediatri Derneği [6]	–	< 20 ng/ml	–	≥ 20 ng/ml
İspanyol Pediatri Derneği [7]	–	< 20 ng/ml	–	≥ 20 ng/ml
Federal Beslenme Komisyonu (İsviçre) [8]	< 10 ng/ml	< 20 ng/ml	–	≥ 20 ng/ml
Nordik Beslenme Tavsiyeleri [9]	–	< 12 ng/ml	12–20 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Alman Beslenme Derneği [11]	–	–	–	≥ 20 ng/ml
Hollanda Sağlık Konseyi [12]	–	–	–	≥ 12 ng/ml
Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği [13]	< 10 ng/ml	< 20 ng/ml	–	≥ 20 ng/ml
Orta Avrupa [14]	–	< 20 ng/ml	20–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Adölesan Sağlığı ve Tıbbı Derneği [15]	–	< 20 ng/ml	20–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Avustralya/Yeni Zelanda [16]	< 5 ng/ml	5–11 ng/ml	12–19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Amerikan Pediatri Akademisi [17]	–	< 20 ng/ml	–	≥ 20 ng/ml
Japon Kemik ve Mineral Araştırmaları Derneği, Japonya Endokrin Derneği b [18]	–	< 20 ng/ml	–	–
Bilimsel Beslenme Danışmanlığı Komitesi [19]	–	–	–	≥ 10 ng/ml
Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu (EFSA) [20]	–	–	–	≥ 20 ng/ml
Birleşik Arap Emirlikleri [21]	–	< 20 ng/ml	20–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Raşitizm Üzerine Küresel Uzlaş [22]	–	< 12 ng/ml	12–19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Japon Kemik ve Mineral Araştırmaları Derneği, Japonya Endokrin Derneği b [23]	–	< 20 ng/ml	20–29 ng/ml	≥ 30 ng/ml

Ciddi D vitamini eksikliği çeşitli araştırmacılar ve toplumlar tarafından 25(OH)D seviyesinin <10 ng/ml olması olarak tanımlanmaktadır, çünkü bu sınırın altında, yeterli kalsiyum alımı olsa bile raşitizm riski yüksektir (bkz. "Diyet kaynaklı raşitizm"). Düşük kalsiyum alımıyla birlikte 10-15 ng/ml'lik 25(OH)D seviyelerinde de raşitizm prevalansı anlamlıdır [24]. Yetişkin çalışmalarının çoğunda, en az 20 ng/ml 25(OH)D düzeyi nüfusun en az %97,5'inin kemik sağlığı ihtiyaçlarını karşılamak için yeterliyken, ≥ 30 ng/ml serum 25(OH)D düzeyi yetişkinlerin yaklaşık %100'ünde yeterlidir [3, 4]. Sekonder hiperparatiroidizm genellikle 25(OH)D düzeyi < 20 ng/ml olduğunda gelişir ve 25(OH)D düzeyi 30-40 ng/ml olduğunda PTH düzeyi düz bir seyir izler [25]. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar PTH ve 25(OH)D düzeyi arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, etnik köken ve kilo gibi birçok faktörden etkilenebildiğini göstermiştir [26, 27]. Pediatrik popülasyonda 25(OH)D ve PTH arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma olduğundan eşik değer tanımı daha da karmaşık hale gelmiştir [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Kanada'da 1370 çocuk (1-6 yaş) üzerinde yapılan bir çalışmada, 25(OH)D seviyesi > 42,8 ng/ml olduğunda PTH'de düz bir seyir gözlenirken [37], çocuk ve ergenlerde yapılan bir İtalyan çalışmasında 20-29 ng/ml'lik 25(OH)D seviyelerinde sekonder hiperparatiroidizm prevalansının daha düşük olduğu bildirilmiş, ancak 30 ng/ml'nin üzerinde hiçbir vaka tespit edilmemiştir [38]. Buna ek olarak, çeşitli 25(OH)D aralıklarında kalsiyum emilimi için bir eşik olduğuna dair pediatrik net bir kanıt da bulunamamıştır. Bunun nedeni yaşa bağlı olarak daha etkili kalsiyum emilimi, D vitamininden bağımsız telafi edici emilim ve kalsitriole daha yüksek oranda dönüşüm olabilir [32, 39, 40]. Ayrıca, kemik sağlığı açısından yapılan çalışmalar da pek fazla değildir (bkz. Kemik Sağlığı). Çocuklarda ve ergenlerde, belirli bir eşik olmaksızın, özellikle peripuberteden itibaren 25(OH)D düzeyleri, kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir [41]. Buna ek olarak, Çinli çocuklarla (0-7 yaş) yapılan yeni bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olduğunda (kantitatif ultrason ile değerlendirilen) düşük tibial kemik mineral yoğunluğu prevalansının bir platoya ulaştığı gösterilmiştir [42].

D vitamini düzeyi 25(OH)D konsantrasyonu ölçülerek belirlenir. Bu düzey, hem Vitamin D3 hem de Vitamin D2 olmak üzere dolaşımdaki her iki formu da ifade etmekte olup, ikincisi bitkisel kaynaklardan besin yoluyla alınır. Kısa yarılanma ömrü (4-6 saat) ve daha düşük konsantrasyonu (ng/ml'ye karşılık pg/ml) nedeniyle 1,25(OH)2D ölçümü D vitamini durumunu yansıtmaz. 1,25(OH)2D seviyesi yalnızca 25(OH)D seviyesi 4 ng/ml'nin altına düştüğünde azalır. Lipofilik doğası, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanması, epimerler ve izobarlar dahil olmak üzere dolaşımdaki farklı formları ve standardizasyonu nedeniyle 25(OH)D ölçümü zordur. Özellikle, toplam 25(OH)D'nin %10-15'ine kadarı 24,25-dihidroksi D vitamininden oluşabilmektedir [43].

D vitamini yetersizliği ve D vitamini eksikliği dünya çapında her yaşta yüksek bir prevalansa sahiptir. Pediatride, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması kohortundan elde edilen Amerika Birleşik Devletleri verileri, D vitamini eksikliği ve D vitamini yetersizliği için sırasıyla %9-18 ve %51-61'lik bir prevalansa işaret etmektedir [44, 45]. Yakın zaman önce, 14971 denekten (1-18 yaş) oluşan bir pediatrik popülasyon da dahil olmak üzere Avrupa popülasyonundaki tüm kohort çalışmaları üzerinde bir meta-analiz gerçekleştirilmiştir [46]. Araştırmacılar, D Vitamini Standardizasyon Programını uygulamış ve ulusal sağlık/beslenme araştırmalarından elde edilen mevcut 25(OH)D seviyelerini standardize etmek için protokoller geliştirmiştir. Yaşa göre prevalans (1-6 yaş, 7-14 yaş ve 15-18 yaş) sırasıyla %4-7, %1-8 ve %12-40 arasında değişmektedir ve bu da sadece çocuklara değil ergenlere de özel bir dikkat gösterilmesi gerektiğini işaret etmektedir. Beyaz tenli olmayanlarda ve nispeten ılıman enlemlere sahip ülkelerde (47-60°N) yaşayanlarda, güney ülkelerine kıyasla prevalans daha yüksektir (%5-20) [47].

Çocuklarda D Vitamini ve Diyet

D vitamininin çoğu (%90) cildin güneşten gelen ultraviyole B radyasyonuna maruz kalmasıyla sentezlenir. Ciltten Vitamin D3 üretimi, deri pigmentasyonu, enlem, rakım, mevsimsellik, günlük güneş ışığı maruziyeti, hava kirliliği, maruz kalınan deri yüzdesi, giysi türü ve güneş kremi kullanımı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Çocukların yeterli miktarda D vitamini üretebilmeleri için yetişkinlere kıyasla daha az güneş ışığına maruz kalmaları yeterlidir; bunun nedeni hem vücut yüzey alanının

hacme oranının daha yüksek olması hem de D vitamini üretme kapasitelerinin daha yüksek olmasıdır [48].

Anne sütü, yetersiz miktarda (<50 IU/l) içermesine rağmen bebekler için en iyi D vitamini kaynağıdır [49]. Mamayla beslenen bebeklerde D vitamini alımı, vitamin içeriğine (yaklaşık 400 IU/l) ve günlük mama alımına bağlı olarak değişir. Su ihtiyacı göz önünde bulundurulduğunda, mamayla beslenen bebekler 5 ila 6 kg olana kadar yaşamlarının ilk yılı için yeterli olan 400 IU/gün D vitamini alamayabilirler. Bununla birlikte, bebekler bu ağırlığa ulaştıklarında süttten kesilirler ve günlük süt alımları daha da azalır [50].

Çocuklar tarafından nadiren tüketilen bazı yağlı balıklar dışında çoğu gıda düşük düzeyde D vitamini içerir [2, 51]. Bu nedenle, balık, balık yağı ve balık yumurtasının yaygın olarak tüketildiği yüksek enlemlerde yaşayan bazı popülasyonlar dışında, besin yoluyla D vitamini alımı insanlar için kayda değer miktarda değildir [52].

Son yıllarda, çeşitli dernek ve kuruluşlar bebekler, çocuklar ve ergenlerde D vitamini için diyet referans değerlerini revize etmiştir [3, 4, 9, 11, 12, 19, 20, 53], İngiliz Beslenme Bilimsel Danışma Komitesi(SACN), 2016 yılında D vitamini ve sağlıkla ilgili kanıtları gözden geçirmiş ve kas-iskelet sağlığını korumak için İngiltere'deki tüm çocuk ve ergenlerin serum 25(OH)D seviyelerinin yılın herhangi bir zamanında 10 ng/ml'nin ("popülasyon koruyucu seviye" olarak bilinir) altına düşmemesini tavsiye etmiştir. Minimum güneşe maruz kalma varsayımıyla, SACN İngiltere'deki, 1-4 yaşın altındaki bebekler için 340-400 IU/gün güvenli D vitamini alımını, 1-4 yaş arası çocuklar için 400 IU/gün güvenli alımını ve 4 yaş ve üzeri nüfusu için 400 IU/gün referans besin alımını tavsiye etmiştir [19]. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) 2016 yılında D vitamini için diyet referans değerlerini revize etmiştir. 20 ng/ml'lik serum 25(OH)D seviyesini uygun bir hedef olarak kabul eden EFSA, minimal ciltten D vitamini sentezi koşulları altında 7-11 aylık bebekler için 400 IU/gün ve 1-17 yaş arası çocuklar için de 600 IU/gün önerisinde bulunmuştur [20]. Yaşamın ilk yılında 400 IU/gün'lük D vitamini dünya genelinde diyet referans değeri olarak kabul ediliyor olsa da, hesaplamak için kullanılan farklı yaklaşımlar ve yöntemler kullanan kuruluşlar ve dernekler nedeniyle çocuklar ve ergenler (1-18 yaş)

için önerilen referans değerler arasında biraz farklılık vardır. Bununla birlikte, yerel D vitamini takviyesi stratejilerine yol göstermesi bakımından D vitamini için farklı diyet referans değerleri yararlı olmakla beraber, bunlar doğrudan karşılaştırılabilir değildir. Özellikle Endokrin Derneği kılavuzları, D vitamini eksikliği riski taşıyan hastalara odaklanarak, yaşamın ilk yıllarında 400-1000 IU ve 1-18 yaş arasında 600-1000 IU günlük D vitamini önermektedir [4].

0–12 Ay Çocuklarda D Vitamini Takviyesi

Yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi, yeterli D vitamini düzeyini korumak ve beslenme kaynaklı raşitizmi önlemek için gereklidir. Yenidoğanlar ve bebekler güneş ışığına çok az maruz kaldıkları gibi, AAP Dermatoloji Bölümü, 6 aydan küçük bebeklerin doğrudan güneş ışığından uzak tutulmasını ve uygun koruyucu giysiler ve şapkalarla örtülmesini önermektedir [54]. Daha önce de belirtildiği üzere, anne sütü ve mama D vitamini eksikliğini gidermeye yetecek miktarda D vitamini içermez. Buna ek olarak, kordon kanı ve yenidoğan 25(OH)D seviyeleri annenin gebelik sırasındaki D vitamini düzeyi ile güçlü bir korelasyon gösterdiğinden dolayı, D vitamini eksikliği görülen annelerin yenidoğan bebekleri de D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altındadır [55, 56]. Yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesinin önemi, takviye almayan çocukların, sadece anne sütü ile besleniyorlarsa özellikle kış mevsiminde daha düşük serum 25(OH)D seviyelerine sahip olduklarını gösteren bulgu ile doğrulanmıştır [57, 58, 59].

Bazı çalışmalar, farklı dozlardaki (200 ila 1600 IU/gün arasında) günlük D vitamini takviyesinin yaşamın ilk yılında bebeklerdeki D vitamini düzeyi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. Doğumdan itibaren 400 IU/gün verilmesi, serum 25(OH)D düzeyinin ≥ 30 ng/mL seviyesinde tutmaya yardımcı olmuştur [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. Buna karşın, daha yüksek dozlarda D vitamini takviyesi, hiperkalsiüri ve hiperkalsemi ile birlikte hipervitaminoz D riskinde artış ile ilişkili görünmektedir [70] Günlük D2 veya D3 vitamini uygulaması serum 25(OH)D düzeylerini arttırmada eşit derecede etkili olmuştur [71]. Yaşamın ilk yılı boyunca aralıklı D vitamini takviyesinin etkinliğini ve güvenliğini, özellikle de uyumun zayıf olduğu durumlarda değerlendiren az sayıda çalışma bulunduğundan dolayı şu anda günlük takviye tercih edilmektedir.

Birçok uluslararası bilimsel dernek, yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi tavsiye etmektedir [72, 73, 74, 75, 76]. Özellikle, Beslenme Raşitizminin Önlenmesine İlişkin Küresel Konsensüs, beslenme yöntemlerine bakılmaksızın doğumdan 12 aylık olana kadar tüm bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmesini önermektedir [22]. Dünya çapında Çocuklukta D Vitamini Uzman Pozisyon Bildirisi, Dünya Sağlık Örgütü Sağlık ve Kalkınma için Beslenme Bölümü, ESPGHAN, Avrupa Pediatri Akademisi ve Birleşik Arap Emirlikleri ve Orta Avrupa D vitamini kılavuzları da aynı tavsiyede bulunmaktadır [14]. Bu dernekler ayrıca 400 IU/gün'ün raşitizmi önlemek ve yeterli D vitamini düzeyini sürdürmek için de güvenli ve etkili olduğu konusunda hemfikirdir. Endokrin Derneği, D vitamini eksikliği riski taşıyan 1 yaşın altındaki çocuklarda günlük 400-1000 IU D vitamini alımını önermektedir [4]. Takviye için tercih edilen D vitamini formuyla ilgili olarak, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü kılavuzu bebekler ve küçük çocuklar için D vitamini damlası önerirken, diğer uluslararası bilimsel topluluklar belirli bir öneride bulunmamıştır.

Yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi konusundaki bu küresel mutabakata rağmen, annelerin bebeklerine günlük takviye verme konusundaki isteksizliği, D vitamininin etkileri ve beslenme raşitizmi riski konusundaki bilgi eksikliği, sağlık uzmanları arasındaki farkındalık eksikliği ve hem anne sütünün hem de formül sütün yeterli D vitamini alımını sağladığı varsayımı dahil olmak üzere, bu uyumun önündeki çeşitli engeller henüz kalkmış değildir [76, 77].

Mevcut konsensüs, beslenmeden bağımsız olarak tüm yenidoğanlara doğumdan itibaren ve yaşamın ilk yılı boyunca D vitamini takviyesi verilmesi yönündedir. D vitamini eksikliği riski olmaksızın zamanında doğan bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmelidir, ancak D vitamini eksikliğine işaret eden risk faktörleri mevcutsa (Tablo 3) 1000 IU/gün'e kadar D vitamini verilebilir. Rutin D vitamini takviyesi için D vitamini metabolitleri ve analoglarının (kalsifediol, alfakalsidol, kalsitriol ve dihidrotakisterol) kullanılması önerilmemektedir, çünkü bu bileşikler hiperkalsemi riskini arttırmakta ve D vitamini depolarını dolu tutamamaktadır [78, 79].

Tablo 3: 0–12 ay çocuklarda D vitamini eksikliği ve risk faktörleri

-
- Koyu cilt pigmentasyonuna sahip, beyaz ırk harici etnik köken
 - Yetersiz beslenme (örn. vegan beslenme)
 - Kronik böbrek hastalığı
 - Karaciğer yetmezliği ve/veya kolestaz
 - Malabsorpsiyon sendromları (örn. kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tanı sırasında çölyak hastalığı, vb.)
 - Kronik tedaviler: antikonvülzanlar, sistemik glukokortikoidler, antiretroviral tedavi, sistemik antifungaller (örn. ketokonazol)
 - Birden fazla D vitamini eksikliği risk faktörüne sahip annelerin bebekleri, özellikle hamilelik sırasında D vitamini takviyesi yapılmadığında.
-

Prematüre Doğmuş Bebeklerde D Vitamini Takviyesi

Prematüre bebekler, kalsiyum-fosfor metabolizmasındaki değişiklikler ve olası prematüre osteopenisi gelişimi açısından risk altındadır [80]. Kalsiyum ve fosfat birikiminin ve fetal kemik mineralizasyonunun büyük kısmı gebeliğin üçüncü trimesterinde gerçekleştiğinden, prematüre bebekler fizyolojik olarak intrauterin minerallerden mahrum kalır, bu da kemik mineralizasyonunun bozulmasına ve kırık riskinin artmasına yol açar. Çok düşük doğum ağırlığına sahip bebekler (doğum ağırlığı <1500 gram), kemik mineralizasyonunu etkileyen ilaçların (steroidler, metilksantinler ve diüretikler) sık verilmesi ve uzun süreli immobilizasyon ve total parenteral beslenme nedeniyle osteopeni açısından ciddi risk altındadır [81]. Prematüre bebeklerde D vitaminine bağlı kalsiyum ve fosfor emiliminin tam zamanlaması ve oranı henüz bilinmemektedir [82]. Bununla birlikte, 24. gebelik haftasından sonra maternal 25(OH)D plasentayı geçebildiğinden endokrin ve parakrin etkiler için 1,25(OH)2D'ye metabolize edilir [83]. Fetal yaşam sırasında kemik mineralizasyonu optimizasyonunun yanı sıra, D vitamini durumu 32. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde akut solunum morbiditesi ile ilişkilendirilmiştir [84].

Görece az sayıda uluslararası bilimsel derneğin prematüre bebeklerde D vitamini takviyesine ilişkin tavsiye kararı vardır. Henüz küçük olduklarından, yeterli serum 25(OH)D seviyelerini sağlamak için daha düşük D vitamini ihtiyaçları olduğundan dolayı AAP, 2013 yılında, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için günlük

200-400 IU D vitamini alımını tavsiye etmiştir. Kilo 1000 gramı aştığında ve bebek tam enteral beslenmeyi tolere ettiğinde D vitamini alımı 400 IU/gün'e (maksimum 1500 IU/gün'e kadar) çıkarılmalıdır [82]. Buna karşılık, gebelik sırasında D vitamini eksikliğinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, ESPGHAN düşük fetal serum 25(OH)D seviyelerini hızla düzeltmek için preterm bebeklerin yaşamlarının ilk aylarında 800-1000 IU/gün D vitamini almasını tavsiye etmiştir [85]. Diğer araştırmacılar ve Orta Avrupa kılavuzları ise sağlıklı term bebekler için önerilenden daha yüksek dozlarda (400-1000 IU/gün) D vitamini takviyesini prematüre bebekler için önermektedir [2, 14, 86], Ancak potansiyel D vitamini toksisitesi riski nedeniyle bu alım teorik sürenin (postkonsepsiyonel yaş 40 hafta) ötesine geçmemelidir [86].

Prematüre bebekler parenteral beslenme, takviyeli anne sütü veya preterm maması gibi çeşitli kaynaklardan D vitamini alabilir, ancak takviye olmadan 2-2,5 kg ağırlığa ulaşana kadar veya doğumdan 4 hafta sonrasına kadar 400 IU/gün D vitamini alamayacakları hesaplanmıştır [87]. Bununla birlikte, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aşırıktan kaçınmak için takviyelerden ve gıdalardan alınan toplam D vitamini değerlendirilmelidir.

Bazı çalışmalarda, farklı gebelik yaşlarına ve doğum ağırlıklarına sahip prematüre bebeklerde farklı dozlardaki D vitamini takviyesinin etkisi değerlendirilmiştir [84, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96]. Prematüre bebeklerde 400 IU/gün D vitamini takviyesi genellikle güvenlidir ve yeterli serum 25(OH)D düzeylerinin korunmasında etkili olduğu görülmüştür [91, 92, 95, 97, 98, 99]. Günde 200 IU D vitamini takviyesini değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirmiştir [88, 89, 94]. Son olarak, bazı çalışmalar daha yüksek dozlardaki (800-1000 IU/gün) takviyenin etkisini değerlendirmiştir [95, 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104]. Yakın zaman önce, Cho ve ark. doğumda serum 25(OH)D düzeyleri <10 ng/ml olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken hastaneye yatış sırasında D vitamini durumunu iyileştirmek için 800 IU/gün D vitamini takviyesi önermiştir [100]. Mathur ve ark., 6 hafta boyunca 1000 IU/gün takviyesinin, 400 IU/gün'e kıyasla daha düşük iskelet hipomineralizasyonu insidansı ve daha iyi büyüme ile serum 25(OH)D seviyelerini korumada daha etkili olduğunu bulmuştur [102]. Bununla birlikte, diğer araştırmacılar daha yüksek dozlarda takviye alan prematüre bebeklerde klinik sonuç

veya kemik birikiminde bir fark bulamamış ve hipervitaminoz D riski nedeniyle 1000 IU/gün'de uzun süreli takviyeye alınmaması yönünde tavsiyede bulunmuşlardır [101, 103, 104]. Özellikle Fort ve arkadaşları, gebelik yaşına göre aşırı küçük yenidoğanlarda serum 25(OH)D seviyelerini düzeltmek için 1-2 hafta boyunca 800 IU/gün başlangıç D vitamini takviyesi ve ardından daha düşük bir doz (200 IU/gün) önermişlerdir [101].

Mevcut konsensüs, doğum ağırlığı < 1500 g olan prematüre bebekler için günlük toplam 200-400 IU D vitamini alımı (parenteral beslenme, takviyeli anne sütü ve preterm mama yoluyla verilen miktar dahil) tavsiyesi yönündedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler 1500 g ağırlığa ulaştıklarında ve tam enteral beslenme aldıklarında ve doğum ağırlığı $\geq$ 1500 g olan prematüre bebekler için 400-800 IU/gün D vitamini takviyesi önerilmektedir. Kırkıncı gebelik haftasından sonra, D vitamini takviyesi için öneriler zamanında doğan sağlıklı bebekler için olanlarla aynıdır.

1–18 Yaş Çocuklarda D Vitamini Takviyesi

Çocukluk dönemi boyunca nutrisyonel raşitizm gelişebileceği ve D vitamini eksikliği kemik sağlığını olumsuz etkileyebileceği için büyük çocuklarda ve ergenlerde yeterli D vitamini düzeyinin desteklenmesi önemlidir [19, 20]. Çeşitli çalışmalarda farklı D vitamini takviyesi rejimleri değerlendirilmiş olmakla birlikte, D vitamini uygulamasındaki (doz, aralık ve takviye süresi) ve kayıtlı popülasyondaki (yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut kitle indeksi, ikamet edilen enlem, kayıt mevsimi ve bazal D vitamini durumu) heterojenlik nedeniyle sonuçların karşılaştırılması kolay değildir.

Çalışmaların çoğunda 200 ila 1000 IU/gün arasında değişen dozlarda günlük D vitamini takviyesi değerlendirilmiştir [105, 106, 107, 108, 109]. Özellikle D vitamini eksikliği olan bireylerde serum 25(OH)D düzeylerini > 30 ng/ml'ye yükseltmek için değişken süreler boyunca (12 aya kadar) verilen 400 IU/gün takviyesinin genellikle yetersiz kaldığı görülmüştür. Kış aylarında yapılan yeni bir randomize kontrollü çalışmada, beyaz Danimarkalı çocuklarda (4-8 yaş) serum 25(OH)D > 20 ng/ml seviyesini korumak için 800 IU/gün'e kadar D vitamini alımının gerekli olduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak, 20 hafta boyunca günde 800 IU alan

deneklerin 25(OH)D seviyesi 23,2 ng/ml'den 30,3 ng/ml'ye çıkmıştır [106]. Başka bir randomize kontrollü çalışmada, 25(OH)D konsantrasyonlarının >20 ng/ml'ye ulaşması için beyaz İngiliz ergenlerin (14-18 yaş) %97,5'inde kış ayları boyunca daha yüksek D vitamini alımına (1200 IU/gün'e kadar) ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Gerçekten de, 20 hafta boyunca 800 veya 1000 IU/gün ile takviye edilen çocuk ve ergenlerin 25(OH)D seviyeleri artmış ancak genellikle yetersiz kalmıştır [110, 111, 112]. Ayrıca, 7 hafta boyunca 300 IU/gün şeklinde verilen takviye ise daha küçük çocuklarda hiç etkili olmamıştır [108]. Bazı çalışmalarda, daha büyük çocuk ve ergenlerdeki aralıklı takviye rejimleri (haftalık, aylık, her 2-6 ayda bir) değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir [113, 114, 115, 116, 117, 118]. Günlük takviyeye uyumun azaldığı durumlarda aralıklı D vitamini uygulaması düşünülebilir, ancak tercih edilen bir doz ve aralık önermek için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Bazı uluslararası dernekler, 1 yaşından büyük çocuklar için ve güneşe daha az maruz kalan veya koyu cilt pigmentasyonu gibi D vitamini açısından risk faktörlerine sahip ergenler için D vitamini takviyesi önermektedir [2, 4, 12, 119, 17, 22, 74]. Özellikle ESPGHAN, sağlıklı çocuk ve ergenlerin öncelikle D vitamini açısından zengin gıdalar içeren sağlıklı bir diyet ve yeterli açık hava aktivitesi de dahil olmak üzere normal bir vücut kitle indeksi ile sağlıklı bir yaşam tarzı için teşvik edilmesi gerektiği konusundaki önerisini yinelemiştir [13]. Ayrıca, diyet ve takviyelerle alınan D vitamini çocuk doktorları tarafından düzenli olarak değerlendirmelidir [17, 22].

Buna karşın, diğer dernekler çocuk ve ergenlere kış aylarında veya yaz aylarında güneşe maruziyetin azalması durumunda yıl boyunca sistematik D vitamini takviyesi önermektedir [14, 75]. D vitamini ve sağlık konusundaki kanıtlara ilişkin SACN çalışmasının ardından [19], İngiltere Halk Sağlığı, 1-4 yaş arası çocukların günde 400 IU D vitamini takviyesi almasını, daha büyük çocukların ve ergenlerin ise kemik ve kas sağlığını korumak amacıyla sonbahar ve kış aylarında günlük 400 IU D vitamini takviyesi almasını tavsiye etmiştir. İngiltere Halk Sağlığı dairesi ayrıca koyu tenli ve güneşe daha az maruz kalan kişilerin de yıl boyunca D vitamini takviyesi almasını önermektedir [75].

Ergenler D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altındadır, bu nedenle Adölesan Sağlığı ve Tıbbi Derneği, diyet veya güneşe maruz kalma yoluyla alınan D

vitaminine ek olarak sürekli D vitamini takviyesi (sağlıklı ergenler için günde 600 IU, D vitamini eksikliği veya yetersizliği riski taşıyan ergenler için de günde en az 1000 IU) önermektedir [15].

Ciltte D vitamini sentezini teşvik eden güneş ışığındaki farklılıklar (mevsime ve enleme bağlı olarak) ve güneşe maruz kalma ile ilgili yerel faktörler (örn. kültürel alışkanlıklar) de planlanan takviye sırasında dikkate alınmalıdır [120, 121]. Örneğin, Araplar aşırı sıcaklar nedeniyle yaz aylarında güneşe çıkmaktan kaçındığı için Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki kılavuzlarda Mayıs ve Ekim ayları arasında da D vitamini takviyesi alınması tavsiye edilmektedir [21].

Tablo 4. 1 ila 18 yaş arasındaki çocuklarda D vitamini eksikliği ve risk faktörleri

-
- Koyu cilt pigmentasyonuna sahip, beyaz ırk harici etnik köken
 - Azalan güneş maruziyeti (yaşam tarzı faktörleri, kronik hastalık veya hastanede yatma, engellilik, dışarı çıkamama, dini veya kültürel nedenlerle kapalı kıyafet giyilmesi gibi nedenlerle) ve/veya sürekli güneş kremi kullanımı
 - Yurt dışından evlat edinme
 - Obezite
 - Yetersiz beslenme (örn. vegan beslenme)
 - Kronik böbrek hastalığı
 - Karaciğer yetmezliği ve/veya kolestaz
 - Malabsorpsiyon sendromları (örn. kistik fibroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tanı sırasında çölyak hastalığı, vb.)
 - Kronik tedaviler: antikonvülzanlar, sistemik glukokortikoidler, antiretroviral tedavi, sistemik antifungaller (örn. ketokonazol)
-

Şu an için, sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliği için nüfus taraması önerilmemektedir. Serum 25(OH)D değerlendirmesi, sadece D vitamini eksikliği riski taşıyan bireyler için düşünülmelidir. Bununla birlikte, 25(OH)D ölçümü endikasyonları toplumlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir [2, 4, 6, 8, 14, 15, 16, 17, 21]. Çocuklarda ve ergenlerde rutin 25(OH)D testi yapılmaması ve serum 25(OH)D düzeyini değerlendirmeyi ise D vitamini eksikliği için birden fazla risk faktörü olan çocuk ve ergenlerle sınırlı tutulmasını önerilmektedir. Özellikle, patolojik durumlardan etkilendikleri veya D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçlar aldıkları

için yıl boyunca takviyeye ihtiyaç duyan bireylerde D vitamini durumu en az yılda bir kez izlenmelidir (Tablo 4).

D Vitamininin Kemik Dokuya Etkileri

Beslenme Raşitizmi

Raşitizm, gelişmekte olan kemik dokusunun kusurlu mineralizasyonu ve büyüme plağının endokondral ossifikasyonunun azalması veya hiç olmamasını takiben meydana gelen deformite ile karakterizedir [122, 123]. Nutrisyonel raşitizm, çocuklarda D vitamini eksikliği ve/veya düşük kalsiyum alımı nedeniyle meydana gelir. Yirminci yüzyıl boyunca nutrisyonel raşitizm insidansında ve prevalansında önemli bir düşüş görülmesine rağmen, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde yeni vakalar bildirilmeye devam etmektedir [124, 125].

D vitamini takviyesi olmadan uzun süre emzirme, artan cilt pigmentasyonu, kültürel uygulamalar (örneğin örtünme) nedeniyle güneşe daha az maruz kalma ve fosfat açısından zengin gıdaların aşırı tüketimi nedeniyle bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalması gibi nedenler yüzünden gelişmiş ülkelerde yaşayan göçmen çocuklar D vitamini eksikliği için çeşitli risk faktörlerine sahip olup, raşitizm açısından yüksek risk altındadır [126]. Bugüne kadar, eşik değerin altına düşüldüğünde nutrisyonel raşitizme yol açabilecek kesin bir serum 25(OH)D eşiği tanımlanmamıştır [24]. Nutrisyonel raşitizmin önlenmesi ve yönetimine ilişkin yakın tarihli bir konsensüs uyarınca, serum 25(OH)D < 12 ng/ml seviyesi bu eşiğin altındaki serum 25(OH)D seviyelerinde raşitizm insidansı arttığı için D vitamini eksikliği eşik değeri olarak tanımlanmıştır [22]. Benzer şekilde, 2016 yılında SACN, serum 25(OH)D düzeyi < 10 ng/ml olduğunda nutrisyonel raşitizm riskinin arttığını bildirmiştir [19].

Nutrisyonel raşitizm tanısı, başka çalışmalarda da bildirildiği üzere klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulguların değerlendirilmesine dayanmaktadır [2, 122, 127]. Raşitizm tipik olarak yaşamın ilk yılının sonuna doğru ve yaşamın ikinci yılı boyunca gelişir. Ardından, D vitamini eksikliğin klinik belirtileri (cılız el ve ayak bilekleri, raşitik rozari, Harrison oluğu ve alt ekstremitte deformiteleri) daha az belirgin hale gelir. Özellikle ergenlerde, D vitamini eksikliğine bağlı proksimal miyopati

nedeniyle alt ekstremitte ağrısı veya merdiven çıkma zorluğu gibi spesifik olmayan semptomlar gelişebilir [128]. Nutrisyonel raşitizm, kas hipotonisi, motor gelişimde gecikme ve solunum yolu enfeksiyonu riskinde artış gibi iskelet dışı belirtilerle de ilişkili olabilir. Ek olarak, D vitamini eksikliği asemptomatik, latent veya semptomatik olabilen, muhtemelen akut başlangıçlı hipokalsemiye neden olabilir (nöbetler, senkop, laringospazm, bronkospazm, tetanoz, parestezi, tremor, kas spazmları, dilate kardiyomiyopati) [127]. Radyografilerde, raşitizmin en erken radyolojik belirtisi uzun kemiklerde görülen osteopeni olabilir. Bunu genellikle kalsifiye olmayan kırık ve osteoid dokunun çoğalmasına bağlı olarak metafizde yıpranma ve çukurlaşma izler [129]. Nutrisyonel raşitizmden şüpheleniliyorsa, biyokimyasal analizler [serum 25(OH)D, PTH, alkalın fosfataz, kalsiyum ve fosfor seviyeleri] ve metafiz bölgelerinin (el ve ayak bilekleri) radyografik değerlendirmesi önerilmektedir [127]. Buna karşın, serum 1,25(OH)2D ve kemik döngüsü belirteçlerinin değerlendirilmesi tanı için yararlı değildir.

Nutrisyonel raşitizm için ana tedavi D vitamini uygulaması olup, yaşa bağlı bazı rejimler önerilmiştir [2, 122]. Serum 25(OH)D seviyesini intramüsküler tedaviye göre daha hızlı geri kazandırdığı için oral tedavi tercih edilmektedir [22]. Nutrisyonel raşitizm üzerine küresel konsensüs, 1 yaşından küçük hastalarda 2000 IU/gün, 1 ila 12 yaş arası hastalarda 3000-6000 IU/gün ve 12 yaşından büyük hastalarda 6000 IU/gün D vitamininin en az 3 ay süreyle verilmesini önermekle birlikte, bazı çocuklar için daha uzun bir tedavi süreci gerekebilir [22]. Aralıklı D vitamini uygulaması, özellikle uyumun zayıf olduğu durumlarda, günlük uygulamaya güvenilir bir alternatif olabilir. Munns ve arkadaşları 3 ila 12 aylık çocuklar için 50000 IU, 1 ila 12 yaş arası çocuklar için 150000 IU ve 12 yaşından büyük ergenler için 300000 IU'luk tek bir doz önermiştir. Tek bir yüksek doz kullanıldığında, D3 vitamininin yarılanma ömrü daha uzun olduğu için D2 vitamini yerine D3 vitamini tercih edilir [22]. Son çalışmalarla doğrulandığı üzere hiperkalsiüri ve hiperkalsemi ile yüksek D vitamini zehirlenmesi riskine neden olabileceğinden dolayı >300000 IU tek bir yüksek doz D vitamini uygulaması önerilmemektedir [130, 131, 132, 133, 134]. Raşitizm tedavi edildikten sonra yaşa göre D vitamini takviyesine devam edilmelidir (yaşamın ilk yılında en az 400 IU/gün ve 1 ila 18 yaş arasında 600 IU/gün) [4, 17, 22, 122, 127]. D vitaminine ek olarak, hipokalsemi olmasa bile kalsiyum da nutrisyonel raşitizm tedavisi için

önemlidir. Munns ve ark. yaşa veya kiloya bakılmaksızın D vitamini ile birlikte 500 mg/gün oral kalsiyum önerirken, Misra ve ark. ise 30-75 mg/kg/gün elemental kalsiyumu 3 bölünmüş doz halinde, önce daha yüksek bir dozla başlayıp 2-4 hafta içinde aralığın alt ucuna doğru azaltarak verilmesini önermektedir [2]. Akut, semptomatik hipokalsemi durumunda kalsiyum intravenöz olarak verilmelidir. Kalsiyum takviyesi "aç kemik" sendromunu önlemek açısından önemlidir (D vitamini tedavisi sırasında PTH seviyeleri normale dönerken artan kemik mineralizasyonuna bağlı hipokalsemi) [2]. D vitamini metabolitleri ve analogları (kalsifediol, alfakalsidol, kalsitriol ve dihidrotakisterol) nutrisyonel raşitizm tedavisi için önerilmemektedir. Özellikle, D vitamininin 1α -hidroksillenmiş metabolitlerinin kullanıldığına D vitamini seviyesi düzelmediği gibi hiperkalsemi riskinde artışla birlikte suprafizyolojik seviyelerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye neden olabilir [122, 127]. Akut hipokalsemi veya hipokalsemik kardiyomiyopati ile ilişkili nutrisyonel raşitizmde D vitamininin 1α -hidroksillenmiş metabolitlerinin verilmesi düşünülebilir [2, 122].

Kemik Sağlığı

Kemik kütlesi kazanımı hem genetik hem de D vitamini durumu, fiziksel aktivite ve kalsiyum alımı gibi yaşam tarzı faktörlerinden etkilenmektedir [17, 41]. D vitamini, kalsiyum ve fosforun bağırsaktan geri emilimini teşvik ederek kemik mineralizasyonuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca, D vitamini iskelet kalsiyum ve fosfor geri emilimini ve böbrek kalsiyum geri emilimini uyarır. Kalsiyum-fosfor metabolizmasının doğrudan düzenlenmesine ek olarak, D vitamini kas dokusunun gelişimini uyararak dolaylı olarak kemik kütlesi birikimini de destekler [135, 136, 137]. Kemik kütlesi kazanımı fetal yaşam sırasında başlayarak, büyüme ve gelişmenin tamamlanmasının ardından kazanılan toplam kemik kütlesi miktarı olan pik kemik kütlesine ulaşılmasıyla çocukluk ve genç yetişkinlik dönemi boyunca devam eder [138]. Kemik kütlesi çocukluk ve ergenlik dönemleri boyunca takip edildiği için, çocuklukta kemik durumu genç yetişkinlikteki kemik durumunun güçlü bir belirleyicisidir [139].

Daha önce tartışıldığı gibi, yaşamın ilk yılında verilecek D vitamini takviyesi, nutrisyonel raşitizmin gelişmesini önlemek için gereklidir. Bazı çalışmalarda, yaşamın bu döneminde D vitamini durumu ile kemik kütlesi arasındaki ilişki incelenmiştir

[140, 141, 142]. Bu çalışmalar arasında, İtalya'dan üç çalışma kantitatif ultrason kullanarak bebeklerde kemik mineral durumunu değerlendirmiş ve özellikle sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde yeterli kemik gelişimi için D vitamini takviyesinin önemli olduğunu öne sürmüştür. Buna karşılık, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) veya periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi kullanan çalışmalarda, yaşamın ilk yılında serum 25(OH)D düzeyleri ile kemik kütlesi parametreleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir [40, 66]. Ayrıca, plasebo veya farklı D vitamini takviyesi rejimlerini (1600 IU/gün'e kadar) karşılaştıran çalışmalarda, 3 aylık, 6 aylık, 1 yıllık veya 3 yıllık bebek kemik kütlesinde bir fark bulunamamıştır [143]. İlginç bir şekilde, bebeklikten 3 yaşına kadar süren yüksek D vitamini düzeyi ile daha zayıf vücut kompozisyonu arasında bir ilişki vardır [144]. Bu sebeple, bebeklik döneminde D vitamini takviyesi kemik kütlesi kazanımını ve vücut kompozisyonunu optimize etmek için önemli olmasına rağmen yüksek dozlar önerilmemektedir.

Çocuklarda ve ergenlerde D vitamini durumu ile kemik kütlesi arasındaki ilişkiyi değerlendirerek, genellikle gerçek serum 25(OH)D düzeyleri ile kemik kütlesi arasında bir ilişki arayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları tutarsız olup, bazıları D vitamini durumu ile kemik kütlesi arasında anlamlı bir ilişki gösterirken, diğerleri herhangi bir ilişki göstermemiştir [145, 146, 147]. D vitamini düzeyi özellikle ergenlik döneminde kemik sağlığı için önemli görünmektedir. Doğrusu, 25(OH)D-1 α -hidroksilazın duodenal ekspresyonu çocuk ve yetişkinlere kıyasla ergenlerde daha yüksektir ve kemik büyümesi için diyetle kalsiyum emilimini teşvik eden metabolik bir adaptasyona işaret eder [148]. Yakın zaman önce yapılan bir çalışmada, serum 25(OH)D düzeylerinin ergenlerde kemik yoğunluğu ve periferik kantitatif bilgisayarlı tomografide kemik kalitesi parametreleriyle ilişkili olduğu doğrulanmıştır [149]. Ayrıca, D vitamini düzeyinin genç yetişkinlerde pik kemik kütlesinin önemli bir belirleyicisi olduğu da gösterilmiştir [150, 151].

Altı randomize kontrollü çalışma üzerinde 2010 yılında yapılan bir Cochrane meta-analizinde sağlıklı çocuk ve ergenlerde (8-17 yaş arası, 541'i D vitamini ve 343'ü plasebo alan denekler üzerinde) D vitamini takviyesinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir [152, 153]. Genel olarak, meta-analizde D vitamini takviyesinin herhangi bir bölgede kemik mineral yoğunluğu üzerinde önemli

bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, örneklem D vitamini durumuna göre iki gruba ayrıldığında [25(OH)D düzeyleri < 14 ng/ml ve ≥ 14 ng/ml olacak şekilde] takviyenin toplam vücut kemik mineral yoğunluğu ve lomber omurga kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi anlamlı hale gelmiş olduğundan, D vitamini eksikliği olan bireylerde D vitamini takviyesinin kemik kütlesinde klinik olarak anlamlı bir artışa neden olabileceğini düşündürmektedir. Ulusal Osteoporoz Vakfı, 2016 yılında pik kemik kütlesi kazanımını etkileyebilecek yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin kanıta dayalı bir derecelendirme sistemi uygulamış ve D vitamini için orta düzeyde kanıt (B derecesi) bildirmiştir [154]. Bu sistematik derlemede, D vitamini takviyesine ilişkin 1 prospektif çalışma [155], 3 kesitsel çalışma [156, 157, 158] ve 8 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Beş randomize kontrollü çalışma zaten Cochrane meta-analizi tarafından incelenmiş olup, kalan 3 çalışma 2010 yılında yayınlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalardan dördü, özellikle D vitamini eksikliği olan bireylerde, kemik mineral birikimi üzerinde D vitamini takviyesinin yararlı bir etkisi olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. SACN ve EFSA Kurumu 2016 yılında, D vitamini için diyet referans değerlerini revize ederek, D vitamini eksikliği aralığına denk gelen serum 25(OH)D seviyelerinde kas-iskelet sağlığı riskinin arttığını, fakat bu riskin farklı eşik değerler için geçerli olduğunu bildirmişlerdir (sırasıyla < 10 ng/ml ve < 20 ng/ml) [19, 20]. İlginç bir şekilde, yakın zaman önce yapılan bir çalışmada, Lübnanlı ergen kızlarda D vitamininin kalça kemiği kütlesi üzerindeki olumlu etkisinin takviyenin kesilmesinden 1 yıl sonra da devam ettiği gösterilmiştir [159]. Şu an için, bazı sorular [takviyenin en etkili olabileceği kritik zamanlar, takviye rejimi ve süresi (sürekli mi, aralıklı mı), cinsiyet farklılıkları] halen cevaplanmamış olduğundan dolayı, kemik kütlesi kazanımını optimize etmek amacıyla D vitamini takviyesi kullanımı, sadece eksiklik riski taşıyan çocuklar için düşünülmelidir.

Yakın zaman önce SACN tarafından da doğrulandığı üzere, gebelik sırasında maternal D vitamini düzeyi fetal ve neonatal kemik kütlesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir [19]. Özellikle, fetal kemik büyümesi 26. [160] ve 34. gebelik haftalarındaki maternal serum 25(OH)D ile ilişkilendirilmiştir [161]. Serum 25(OH)D düzeyi (ilk trimesterde ve doğumdan 2 gün sonra toplanan anne kan örneklerinin tek tek ortalamalarının medyanı) < 17 ng/ml olan annelerden doğan bebeklerin, doğumdan

10 gün sonra periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirmede daha yüksek tibia kemik mineral içeriğine ve daha büyük kesitsel alana sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, maternal D vitamini düzeyinin intrauterin dönemde kemik mineral birikimini ve kemik boyutunu etkileyebileceğini doğrulamaktadır [162]. Ayrıca, doğum sonrası D vitamini takviyesi (14 aylık takipte), fetal dönemdeki maternal D vitamini düzeyinin neden olduğu kemik değişikliklerini yalnızca kısmen ortadan kaldırabilir [163]. Yakın zaman önce İngiltere'de yapılan bir randomize kontrollü çalışmada (MAVIDOS) maternal D vitamini takviyesinin (14 haftalık gebelikten doğuma kadar 1000 IU/gün) DEXA bulgularına göre doğumdan sonraki 2 hafta boyunca bebeğin kemik kütlesi üzerinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, ikincil bir analizde, kış aylarında meydana gelen doğumlarında verilen takviye sayesinde yenidoğanların toplam vücut kemik mineral içeriği değerinde bir artış olduğu gösterilmiştir (plaseboya kıyasla neredeyse %10 artmıştır) [164]. Kışın doğum yapan kadınların 34. gebelik haftasında ortalama 25(OH)D konsantrasyonu 12 ng/ml olup, bu da takviyenin yenidoğan kemik kütlesini önemli ölçüde etkileyebileceği bir eşiğe işaret etmektedir [165]. Elli yenidoğan üzerinde yapılan başka ve küçük bir randomize kontrollü çalışmada, gebelik sırasında D vitamini takviyesinin (26 ila 28. haftadan doğuma kadar 2000 IU/gün) DEXA bulgularına göre 23±10 günde bebek kemik kütlesi üzerinde bir etkisi olduğu gösterilememiştir [166].

Maternal gestasyonel 25(OH)D düzeyleri ile çocuğun ilerleyen dönemlerdeki (12 aydan 10 yıla kadar) kemik kütlesi arasındaki ilişkiye dair bazı belirsiz kanıtlar bulunmaktadır [167, 168, 169, 170, 171]. Çalışılan farklı popülasyonlar, farklı D vitamini takviyesi rejimleri ve kemik kütlesi değerlendirmesindeki yaş dahil olmak üzere çeşitli değişkenler bu tutarsızlığın sebebi olabilir. Bununla birlikte, yeni bir çalışmada, çocukluk dönemindeki D vitamini düzeyinin kemik sağlığı için fetal yaşam sırasındaki maternal 25(OH)D seviyesinden daha önemli olabileceği bildirilmektedir [169].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Solunum Yolu Enfeksiyonları

D vitamini, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı modüle eden ve enflamatuvar yanıtı düzenleyen karmaşık bir immünoregülatör özelliğe sahiptir. Hem

gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde yapılmış olan çoğu vaka-kontrol veya kesitsel tasarımlı birçok gözlemsel çalışmada D vitamini düzeyi ile çocuklarda solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı veya şiddeti arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bazı sistematik incelemelerde de bu konu ele alınmıştır [240, 241, 242]. Ciddi D vitamini eksikliği ve solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık arasındaki ilişki, raşitizmlı çocuklarda görülen yüksek solunum yolu morbiditesiyle ilişkilidir [243, 244]. Raşitizmlı çocuklarda pnömoni gelişme olasılığı daha yüksek olup, alt solunum yolu enfeksiyonları kötü sonuçlarla ilişkilidir [244, 245]. Pnömoniye ek olarak, bazı veriler D vitamini eksikliğinin farklılaşmamış viral enfeksiyonlar, tekrarlayan faringotonsillit, orta kulak iltihabı, bronşiolit ve viral hırıltı için de bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir [246, 247, 248, 249, 250]. Bazı yazarlar, kış aylarında daha düşük D vitamini üretiminin influenza salgınının mevsimselliğine katkıda bulunabileceğini de öne sürmüştür [251]. D vitamini eksikliği ile solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiye dair daha sağlam kanıtlar prospektif çalışmalardan gelmektedir. Camargo ve ark., doğum mevsimine göre düzeltme yapıldıktan sonra, kordon kanı D vitamini konsantrasyonu <10 ng/ml olan yenidoğanların, 25(OH)D konsantrasyonu >30 ng/ml olan yenidoğanlara kıyasla 3 aylıkken solunum yolu enfeksiyonu riskinin iki kat arttığını bulmuştur (olasılık oranı: 2,16; %95 CI 1,35-3,46) [252]. Belderbos ve ark. da kordon kanı D vitamini düzeyinin <20 ng/ml olmasının, ≥ 30 ng/ml olanlara kıyasla yaşamın ilk yılında alt solunum yolu enfeksiyonu riskinde altı kat (%95 GA: 1,6-24,9) artışla ilişkili olduğunu göstermiştir [249]. Science ve ark., prospektif olarak 6 ay boyunca takip ettikleri 3-15 yaş arası 743 Kanadalı çocuktan oluşan bir kohortta, 25(OH)D düzeyi <20 ng/ml olması durumunda laboratuvarca doğrulanmış viral enfeksiyon riskinin %70 oranında arttığını bulmuştur [246]. Başka çalışmalarda, hamilelik sırasındaki D vitamini konsantrasyonu ile yenidoğanlarda veya yaşamın ilk 3 yılındaki çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur [253, 254]. Bununla birlikte, çalışmaların geneli tarafından bu ilişkiler doğrulanmış değildir [255, 256]. Örneğin, çocuklarda veya yetişkinlerde başlangıçtaki D vitamini konsantrasyonları ile influenza virüsü enfeksiyonu arasında bir ilişki bulunmuş değildir [256].

Bu veriler birlikte ele alındığında, D vitamini düzeyinin tüm solunum yolu enfeksiyonlarının olmasa da bazılarının insidansı ve şiddeti üzerinde bir miktar etkisi

olabileceği görülmekle birlikte, bu konuda kesin bir sonuca varılabilmesi için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Yakın zaman önce yapılan bir literatür taramasıyla, D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz, tekrarlayan akut orta kulak iltihabı ve şiddetli bronşiolitte rol oynadığı bulgusu netleştirilmiştir [242]. Buna ek olarak, D vitamini düzeyinin solunum morbiditesi üzerindeki etkisinde VDR polimorfizmi veya diğer genetik faktörler belirleyici bir rol oynayabilir [257, 258].

Çoğunlukla yetişkinler üzerinde yapılan birkaç çalışmada da D vitamini takviyesinin üst veya alt solunum yolu enfeksiyonlarını önleyip önleyemeyeceği veya şiddetini azaltıp azaltamayacağı incelenmiştir. Meta-analiz içeren veya içermeyen sistematik incelemelerde de bu konu ele alınmıştır [241, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266]. Bunlardan dördü sadece çocuklarda yapılan çalışmalardır [241, 263, 264, 266]. Bu incelemelerin ikisi hariç hepsinde, sağlıklı bireylerde akut solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi için D vitamini takviyesinin koruyucu bir etki göstermediği sonucuna varılmıştır. Bazı araştırmacılar muhtemel yayın yanlılığına da dikkat çekmektedir [261, 266]. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen meta-analize dahil edilmeyen ve orta kulak iltihabı riski taşıyan çocuklardan oluşan bir popülasyonda yapılan iyi yürütülmüş bir çalışmada, D vitamini takviyesinin (1000 IU/gün) komplike olmayan akut orta kulak iltihabı riskini azalttığı bulunmuştur [267].

Yakın zamanda 25 randomize kontrollü çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde (0-95 yaş arası toplam 11.321 katılımcı), D vitamini takviyesinin güvenli olduğu ve genel olarak akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu olduğunu gösterilmiştir (düzeltilmiş olasılık oranı 0,88). Ciddi D vitamini eksikliği görülen [$25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$] ve bolus doz yerine günlük veya haftalık doz alan deneklerde daha fazla fayda sağlanmış olmakla beraber bu durumun endikasyonu halen tartışmalıdır [269, 270]. Daha yakın bir zaman önce Kanada'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, günlük 2000 IU D vitamini uygulamasının, 400 IU/gün takviyesine kıyasla 1-5 yaş arası sağlıklı çocuklarda kış mevsiminde üst solunum yolu enfeksiyonlarını azaltmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu çalışmanın sonuçları viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının önlenmesi amacıyla çocuklarda rutin olarak yüksek doz D vitamini takviyesi verilmesini desteklememektedir [271]. Son olarak,

hamilelik sırasında D vitamini takviyesi ile bebeklerde solunum yolu enfeksiyonu riski ilişkisine dair veriler sınırlıdır [272, 273].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Diğer Enfeksiyonlar

Serum 25(OH)D düzeyi ile çeşitli pediatrik enfeksiyon türleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan ve idrar yolu enfeksiyonu olan 82 çocuk ve 64 sağlıklı kontrolden oluşan bir çalışmada, düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları değerlendirilmiş ve enfeksiyonlu çocuklarda daha düşük seviyeler gözlenmiştir [274]. Buna ek olarak, idrar yolu enfeksiyonlarına ve böbrek skarına yatkınlık açısından VDR gen polimorfizmleri de önemli olabilir [275]. ABD'de 202 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada da Staphylococcus aureus suşlarının neden olduğu deri veya yumuşak doku enfeksiyonları ile D vitamini düzeyleri [25(OH)D < 30 ng/ml] arasında benzer bir ilişki gözlenmiştir [276]. Diğer araştırmacılar da akut ishal, orta kulak iltihabı, rotavirüs enfeksiyonu, sıtma, leishmaniasis, hepatit C veya sepsisli çocuklarda benzer bulgular bildirmiştir [277, 278, 279, 280, 281, 282]. Bununla birlikte, gözlemlenen D vitamini eksikliğinin/yetersizliğinin enfeksiyonun bir sonucu mu olduğu yoksa enfeksiyona yatkınlıkla veya hastalığın şiddetiyle ilişkili olup olmadığı belirsizdir. Araştırma sonuçları yorumlanırken farklı ortamlar, çalışmaya katılan çocukların beslenme durumları ve birlikte görülen enfeksiyonların yaygınlığı da dikkate alınmalıdır.

Spesifik enfeksiyonları olan çocuklarda D vitamini takviyesinin yararına ilişkin az sayıda rapor bulunmaktadır. Afganistan'da akut ishalleri 3000 çocuğu kapsayan büyük bir randomize çalışmada, D vitamini takviyesi klinik parametrelerde iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [283]. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalardaki sonuçların yorumlanmasıysa son derece karmaşıktır. D vitamini durumu enfeksiyonun kendisinden etkilenebileceği gibi antiretroviral tedaviden de etkilenebilmektedir. Moodley ve ark. 900'den fazla enfekte çocuk üzerinde çalışmış ve D vitamini ile ilişkili konak genetik varyantlarının D vitamini kullanılabilirliğini ve aktivitesini değiştirebileceğini ve çocuklarda HIV hastalığının ilerleme riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur [284]. Tanzanya'da yapılan bir başka çalışmada, 884 hamile kadında ve daha sonra bebeklerinde serum 25(OH)D seviyeleri değerlendirilmiştir. Maternal 25(OH)D seviyesindeki düşüklük (<32 ng/mL), anneden çocuğa HIV bulaşma riskinde %46 artış ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, düşük 25(OH)D seviyesine

sahip kadınlardan doğan çocukların takip sırasında ölme riski %61 daha yüksek çıkmıştır [285]. Fransa'da yapılmış kapsamlı bir çalışmada, HIV'li 113 çocuktaki D vitamini eksikliğinin 54 sağlıklı kontrole kıyasla daha yaygın olduğu görülmüştür [286]. Benzer sonuçlar ABD'de Rustein ve ark. tarafından da elde edilmiştir [287]. Serum 25(OH)D < 30 ng/ml olan 8-26 yaş arası HIV ile enfekte hastalarda D3 vitamini takviyesinin (3 ayda bir oral 100000 IU toplam 4 doz) D vitamini düzeyini iyileştirip iyileştiremeyeceğini ve T-hücresi fenotipini etkileyip etkilemeyeceğini test etmek amacıyla İtalya'da randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Takviyenin 25(OH)D ve 1,25(OH)2D konsantrasyonlarını arttırdığı ve PTH seviyelerini düşürdüğü görülmüş, ancak CD4+ T-lenfosit sayıları üzerinde bir etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, CD4+ T-lenfosit fenotipindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir [288]. Botswana'da yapılan bir pilot çalışmada, D vitamini takviyesinin (12 hafta boyunca 4000-7000 IU/gün) güvenli olduğu görülmüş ve D vitamini düzeyini, büyümeyi ve HIV durumunu iyileştirdiği gözlenmiştir [289]. Benzer şekilde, Dougherty ve ark. da 7000 IU/gün D3 takviyesinin HIV ile enfekte çocuklarda ve genç yetişkinlerde güvenli ve etkili olduğunu doğrulamıştır [290].

Tüberküloz muhtemelen bu konuda en kapsamlı şekilde çalışılan enfeksiyondur [291, 292, 293, 294]. Çocuklarda D vitamini eksikliği ile tüberküloz enfeksiyonu arasındaki olası ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar yapılmış [295] olmakla birlikte literatürdeki sonuçlar arasında tutarsızlık vardır. İngiltere'de yapılan bir çalışmaya benzer şekilde, gizli veya aktif tüberkülozu olan 91 çocuk ve 236 kontrolden oluşan ve Avustralya'da yapılan bir çalışmada aktif tüberküloz ve D vitamini eksikliği [25(OH)D düzeyleri < 20 ng/ml] arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [297]. Yakın zaman önce 996 çocuk üzerinde yapılan büyük bir çalışmada, tüberküloz enfeksiyonu olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre daha sık bir şekilde serum 25(OH)D düzeyi < 20 ng/ml olarak gözlenmiştir [298]. Buna karşılık, Hindistan'da yapılmış daha küçük bir çalışmada böyle bir ilişki doğrulanmış değildir [299]. Ayrıca, büyük bir meta-analiz çalışmasında tüberküloz enfeksiyonu görülen çocuklarda D vitamini takviyesinin faydalı olabileceğine dair bir bulgu çıkmamıştır [300].

Bu bulgular, 2016 Cochrane derleme çalışmasında Grobler ve ark. tarafından bildirilen sonuçlarla aynı doğrultudadır. Bu derlemeye göre, aktif tüberküloz

tedavisine başlanan hastalarda bazı vitaminlerin kandaki düşük seviyelerine rağmen, önerilen günlük dozlarda veya üzerinde rutin takviyenin herhangi bir klinik faydası olduğuna dair güvenilir bir kanıt bulunmamaktadır [302].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Astım

D vitamini durumu astım gelişimi ve kontrolü ile de ilişkilendirilmiştir. [303]. Yakın zaman önce, Litonjua tarafından D vitamininin akciğer gelişimi ile bağışıklık sistemi gelişimi ve işlevi üzerinde hem in-utero hem de postnatal etkileri olduğunu gösterilmiştir [304]. Bu kritik dönemde düşük serum 25(OH)D seviyesi gibi olumsuz durumlar, akciğer ve hava yolu büyümesinde azalma da dahil olmak üzere gelişimsel değişikliklere yol açabileceğinden astım gelişiminde etkili olabilir. D vitamininin, lenfosit aktivasyonu ve proliferasyonu ve Th2 hücre farklılaşması yoluyla doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin gelişimini etkilediği görülmektedir [305]. Birçok çalışmada, utero ve erken yaşamda D vitamini eksikliğinin Th2 lenfositlerinde artış ve T düzenleyici hücrelerde ve interlökin (IL)-10 üretiminde azalma ile ilişkili olduğu ve bunun da makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından pro-inflamatuar sitokin üretimini aktive edebileceği gösterilmiştir [306, 307, 308]. Sonuç olarak, in vivo ve in vitro birçok çalışmada D vitamini takviyesinin alerjik hastalıkların aksine Th2 ekspresyonunu engellediği bildirilmiştir [309, 310, 311, 312, 313, 314]. Ayrıca, önceki çalışmalarda serum 25(OH)D seviyesi ile hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan genlerin ekspresyonu arasındaki ilişkiye odaklanılmış ve D vitamininin anti-proliferatif aktivitesi ve bunun sonucunda yeniden şekillenmenin engellendiği gösterilmiştir [309, 310, 311, 312]. Deneysel veriler, D vitamininin deksametazon tarafından glukokortikoid reseptör ekspresyonunun inhibisyonunu önemli ölçüde aştığını, IL-10'un ise CD4+ T hücreleri tarafından glukokortikoid reseptör ekspresyonunu artırdığını ve bu tedavilerin zayıf glukokortikoid duyarlılığının üstesinden gelebileceği potansiyel mekanizmalara işaret ettiğini göstermektedir [315]. D vitamininin alerjik deri hastalıklarının immünopatogenezindeki rolüyle ilgili olarak, D vitamini beta-defensin ve katelisin gibi antimikrobiyal peptidlerin üretimini indükleyerek, astım ve atopik dermatiti alevlendirebilen bakteriyel enfeksiyonların azalmasına neden olmaktadır [316, 317]. D vitamininin eozinofilik hava yolu inflamasyonundaki rolü ise henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yakın zamanlı bir

çalışmada, düşük 25(OH)D seviyeleri yüksek fraksiyonel ekshale nitrik oksit seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir [318]. Buna karşın, 3130 anne-çocuk çiftiyle yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk ayında 25(OH)D düzeyleri ile fraksiyonel ekshale nitrik oksit arasında bir ilişki bulunmamıştır [319].

Çocuklarda astım görülme sıklığını ve bunun gebelik ve doğum sırasındaki 25(OH)D düzeyleri ile ilişkisini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur [252, 320, 321, 322, 323, 324]. Gebelikte D vitamini ile yaşamın erken dönemlerinde hırıltılı solunum, astım ve alerji gelişimi arasındaki ilişkiye dair gözlemsel çalışmalar ise sonuçsuz kalmıştır. Yakın zaman önce, sırasıyla 581 ve 806 çocuk üzerinde yapılan iki çalışmada, gebeliğin üçüncü trimesterinde uygulanan 2800 IU/gün veya 4400 IU/gün D vitamininin, 400 IU/gün ile karşılaştırıldığında, 3 yaşına kadar olan çocuklarda kalıcı hışıltı riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermediği ortaya konmuştur [325, 326]. Bu sonuçlar, gebelik sırasında veya doğumda serum 25(OH)D düzeyi ile astım gelişimi arasında bir ilişki bulamayan diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır [252, 320, 321, 322, 324]. Öte yandan, Bener ve ark. tarafından 966 çocukla yapılan çalışmada, D vitamini eksikliğinin [serum 25(OH)D < 20 ng/ml] astım riski için ana öngörücü faktör olduğu gösterilmiş, ayrıca Gale ve arkadaşları da gebelikte 25(OH)D düzeyi > 30 ng/ml olmasının 9 yaşındaki çocuklarda artmış astım riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir [323].

Üç ayrı çalışmada ise Astım Kontrol Testi ile değerlendirme yapılarak 25(OH)D düzeyi ile astım şiddeti arasında bir ilişki saptanmıştır [328, 329, 330]. İlk iki çalışmada 25(OH)D düzeyi ile astım şiddeti negatif ilişkili çıkarken, Gergen ve ark. ise sadece Afro-Amerikan deneklerde bir korelasyon bulmuştur.

Astım alevlenmeleri ile ilgili olarak, çeşitli çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile astım nedeniyle hastaneye yatış ve/veya astımın oral steroidlerle tedavisi arasındaki ilişki incelenmiştir [330, 331, 332, 333]. Çoğu çalışmada, düşük 25(OH)D düzeyi hastaneye yatış veya oral steroid tedavisinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bir meta-analizde, D vitamini takviyesi ile astım alevlenmelerinde azalma arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (%17'ye karşı %46, $p < 0,029$) [334].

Yakın tarihli üç ayrı çalışmada, D vitamini takviyesi ile astım kontrolünde iyileşme arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösterilmiş olup, bu durum yakın zamanda yapılan iki ayrı meta-analizin bulgularıyla da tutarlıdır. Çalışmalarda uygulanan D vitamini takviyesi 500 ila 2000 IU/gün arasında değişmektedir [338, 339]. Sadece Lewis ve ark. tarafından yapılan çalışmada 25(OH)D düzeyi ile astım kontrolü arasında bir ilişki çıkmamıştır [340].

D vitamininin akciğer fonksiyonu üzerindeki etkileriyle ilgili olarak, yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, D vitamini tedavisinden sonra 1. saniyede zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) değerlerinde 0,54 l/s'lik bir fark olduğu gösterilmiştir [334]. Başka bir çalışmadaysa, 130 hastaya (çocuk ve yetişkin) yüksek dozda D vitamini verilmiştir (ilk doz olarak 100.000 IU ve 6 ay boyunca haftada 50.000 IU). Araştırmacılar, 28 hafta sonra, kontrol grubundaki %7'lik artışa kıyasla, D vitamini ve kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda FEV1'de %20'lik bir artış olduğunu göstermiştir [341]. Hafif astımlı 39 çocuğa (serum 25(OH)D düzeyi < 30 ng/ml) 6 hafta boyunca verilen 2000 IU/gün D vitamini takviyesi bronş reaktivitesinde veya enflamatuar belirteçlerde (IL-4, IL-5, IL-10, IL-17 ve interferon-gama) önemli bir değişiklik göstermemiştir [342]. İn vitro iki çalışmada, kortikosteroid dirençli astımlı hastalarda D vitamini takviyesinin önemini gösterilmiş olmasına rağmen [315, 343], in vivo başka iki çalışmada, düşük 25(OH)D seviyelerinin artmış kortikosteroid kullanımı ve bozulmuş akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [344, 345].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Atopik Dermatit ve Alerjik Hastalıklar

Atopik dermatit, erken çocukluk döneminde başlayan semptomlarla seyreden yaygın bir kronik hastalıktır. Birçok çalışmada serum 25(OH)D düzeyinin orta ve şiddetli atopik dermatitte genellikle düşük olduğu gözlemlenmiştir [346]. D vitamini doğuştan gelen bağışıklık ve deri bariyeri bütünlüğü ile ilgili olduğundan ve her ikisi de atopik dermatitte işlevsiz olduğundan dolayı, bu ilişki aktif olarak tartışılmaktadır. D vitamininin atopik dermatit gelişiminde patojenetik bir rolü olduğuna dair kanıtlar halen çelişkili olmakla birlikte, bu hipotezin lehine ve aleyhine daha fazla çalışma yapıldıkça böyle bir ilişkinin lehine olan veriler daha da artmaktadır. Bununla birlikte, iki boylamsal çalışmada, göbek kordonu kanındaki düşük D vitamini seviyesi

bebeklerde atopik dermatit gelişimi ile ilişkilendirilmiş ve göbek kordonu kanındaki düşük seviyelerin hastalığa yakalanma riskini önemli ölçüde arttırdığını bulunmuştur [347, 348]. Erken çocukluk döneminde düşük D vitamini alımı, çocukluğun ilerleyen dönemlerinde hastalığın devam etme riskini arttırmaktadır [348].

Pediyatrik atopik dermatitte, özellikle de D vitamini eksikliği görülen hastalarda D vitamini takviyesinin faydalı olup olmadığı tartışmalıdır. Yakın zaman önce yapılan büyük bir çalışmada, 25(OH)D düzeyinde genetik kaynaklı bir düşüşün atopik dermatit riskinde artışa neden olduğunda dair hiçbir kanıt bulunamamış olup, bu durum D vitaminini artırma çabalarının atopik hastalık riskini azaltma olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir [349]. Bununla birlikte, her yaştan atopik dermatit hastalarını dikkate alan ve D vitamini takviyesinin atopik dermatit semptomlarının şiddetinde daha yüksek bir ortalama fark sağlayabileceğini gösteren iki derleme çalışması ve meta-analiz de mevcuttur [350, 351]. Spesifik olarak, D vitamini takviyesi bu çalışmalarda atopik dermatitin şiddetini azaltmış ve semptomlarını ve klinik bulgularını iyileştirmiştir. Pediyatrik popülasyonda, D vitamini uygulamasının atopik dermatitin çeşitli yönleri üzerinde faydalı bir etkisi olduğuna dair bazı kanıtlar olmakla beraber bulgular çelişkilidir. Bu nedenlerle, atopik dermatitten etkilenen tüm çocuklarda D vitamini takviyesi şu an için yardımcı standart bir tedavi olarak önerilemez [351]. Daha geniş popülasyonlarda ve daha uzun takip süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ve serum 25(OH)D düzeyleri düşük olan daha şiddetli atopik dermatit hastalarında D vitamini takviyesini düşünülebilir [352]. Bu takviye, özellikle güneşe sınırlı maruz kalınan ve güneşin etkisiz olduğu kış mevsiminde eğer takviye henüz önerilmemişse endikedir. Benzer şekilde, D vitamini seviyesi normale geldiğinde, özellikle standart yöntemlerle (Semptom Skoru, Atopik Dermatit Skorlaması veya eşdeğeri) değerlendirilen atopik dermatit şiddetinde önemli bir değişiklik olduğunu gösteren klinik verilere ihtiyacımız var.

Ekolojik çalışmalar, enlem ve dolayısıyla güneşe maruz kalma düzeyi, D vitamini üretimi ve serum 25(OH)D düzeyleri ile alerjik hastalıkların yaygınlığı ve şiddeti arasında bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler cesaret verici olmakla beraber halen tartışmalıdır

[353]. Buna ek olarak, alerjik hastalıkların önlenmesi için D vitamini takviyesi cazip bir çalışma alanı olsa da, mevcut bilgi ve kanıtlar rutin kullanım için önerilmesine uygun değildir. D vitamininin potansiyel önleyici etkisinin büyüklüğünün yanı sıra en iyi müdahale zamanlaması ve dozunun belirlenmesi için devam eden çalışmalardan elde edilen verilere ihtiyaç vardır.

Ayrıca, D vitamininin gıda alerjisindeki rolü de tartışmalıdır. Hem düşük hem de yüksek D vitamini seviyelerinin, U şeklinde bir ilişki ile yüksek IgE konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur [354]. Bununla birlikte, ilgili kanıtlar halen belirsiz ve çelişkilidir. Yakın zaman önce yapılan sistematik bir incelemede, serum 25(OH)D düzeyleri ile gıda alerjisi prevalansı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [355]. Yakın tarihli bir meta-analizdeyse, D vitamini takviyesi ile önleme konusunda olumsuz sonuçlar elde edilmiş ve D vitamini takviyesinin belirsizliğini koruduğu sonucuna varılmıştır [353]. Bu hipotezleri doğrulamak ve D vitamini ile gıda alerjisinin önlenmesi ve tedavi edilmesi olasılığını değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır [355, 356, 357].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Tip 1 Diabetes Mellitus

Birçok epidemiyolojik çalışmada, Tip 1 diabetes mellitusun (T1DM) D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğunu öne sürülmüştür. T1DM insidansında bir kuzey-güney ilişkisi ve hastalığın başlangıcında mevsimsel bir model tanımlanmıştır. Etnik köken ve çevresel yaşam koşullarından (enlem, rakım) bağımsız olarak çocuk ve ergenlerde düşük serum 25(OH)D düzeyi ile T1DM arasında bir ilişki vardır ve zaman içinde kendiliğinden kaybolmaz [359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366]. Ayrıca, bazı çalışmalarda riskli kardeşlerdeki 25(OH)D düzeyleri de daha düşük çıkmıştır [367, 368]. Bazı çalışmalarda VDR polimorfizmleri ile T1DM arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüş, özellikle Asyalılardan daha ikna edici veriler elde edilmiştir [369, 370, 371]. D vitamini metabolizmasında rol oynayan diğer genlerin polimorfizmlerine ilişkin veriler ise çelişkilidir veya küçük popülasyonlara özgüdür [373, 374, 375, 376].

Altı vaka kontrol çalışması ve iki kohort çalışmasını inceleyen bir meta-analizde, gerekli takviye süresi ve dozu halen belirsiz olmasına rağmen, kontrollere

kıyasla D vitamini takviyesi yapılan bebeklerin ileriki hayatlarında T1DM riskinin azaldığı gösterilmiştir (olasılık oranı: 0.71; %95 CI 0.51-0.98) [377, 378, 379]. Öte yandan, gebelikte takviyeye ilişkin veriler tartışmalı olup, son meta-analizlerde koruyucu bir etki gösterilememiştir [379, 380].

Genel popülasyonda bebeklik dönemine ilişkin yapılan gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler cesaret verici olmakla beraber, yüksek riskli bireyler üzerinde yapılan DAISY çalışmasında, yaşamın ilk yıllarında D vitamini alımı ve 9 aylıkken serum 25(OH)D düzeyleri otoantikor gelişimi veya T1DM başlangıcı arasında bir ilişki bulunamamıştır [381]. Halbuki, yenidoğan D vitamini durumu, tüm popülasyonlarda olmasa da bazı popülasyonlarda T1DM riski ile ilişkili görünmektedir [383]. Ayrıca, 25(OH)D düzeyleri ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde hızlı bir T1DM başlangıcı arasında ilişki bulunamamıştır [368].

Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalardan ve pilot klinik müdahale çalışmalarından elde edilen bazı kayda değer verilere rağmen, randomize kontrollü çalışmalardan kanıt elde edilememiş olması, T1DM'li hastalarda veya daha yüksek risk altında olanlarda kolekalsiferol veya diğer D vitamini metabolitleri ile tedavinin önerilmesine olanak tanımamaktadır. Bununla birlikte, bu popülasyonlarda D vitamini eksikliği olmamasına dikkat etmek gerekir.

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan gluten proteinlerine karşı disregüle sistemik ve intestinal mukozal immün yanıtlardan kaynaklanmaktadır. Yaşamın erken dönemlerindeki D vitamini eksikliğinin, yanlış bağışıklık yanıtlarına, anormal bağırsak mukozası bütünlüğüne ve mikrobiyal patojenlere karşı bozulmuş yerel savunmaya neden olarak çocuklukta başlayan çölyak hastalığının patogeneze katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür [413]. Güneşe maruz kalma ile çölyak hastalığı patogenezi arasında bir ilişki olduğu, çölyak hastalığının kuzey enlemlerinde yaşayan ABD'li bireylerde güney enlemlerine göre daha yaygın olduğu gösterilerek öne sürülmüştür (oranlar 35°-39°N: 3.2; ≥ 40°N: 5.4 vs. < 35°N) [414]. Buna karşılık, maternal D vitamini takviyesi ile maternal ve

neonatal D vitamini durumu çocukluk çağı çölyak hastalığı riski ile ilişkili bulunmamıştır [415, 416].

D vitamini eksikliği, tanı anında çölyak hastalığı olan çocuklarda yaygındır (%52'ye kadar) [417, 418, 419, 420, 421]. Tedavi edilmeyen çölyak hastalığı, 2009-2010 ve 2013-2014 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'ndan elde edilen ABD verilerinin de doğruladığı üzere, çocuklarda ve ergenlerde kemik mineral yoğunluğundaki azalmayla bağımsız olarak ilişkili olup, yetişkinlikte osteoporoz ve kırılğan kemik riskini arttırmaktadır [423]. Gerçekten de, ince bağırsak mukozasında meydana gelen hasar, kalsiyum ve D vitamininin bağırsaktan emilimini etkileyebildiğinden, kronik bağırsak iltihabına, proinflatuar sitokinlerin salınmasına ve ardından kemik kaybının artmasına neden olabilir [424]. Glutensiz bir diyetle sıkı sıkıya bağlı kalınması, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde kemik mineral yoğunluğunda artışa yol açar; ayrıca, yeterli D vitamini düzeyinin sağlanması, çölyak hastalarında kemik sağlığını optimize etmek için önemlidir [419].

Amerikan Gastroenteroloji Koleji [427] ve İngiliz Gastroenteroloji Derneği [428], çölyak hastalığı olan yetişkinlerde ilk tanı anında serum 25(OH)D değerlendirmesini önermektedir. Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği de 2016 yılında çölyak hastalığı olan çocuklarda hem tanı sırasında hem de semptomların düzelmesi ve çölyak hastalığı serolojisinin normalleşmesinin ardından yıllık olarak serum 25(OH)D değerlendirmesi yapılmasını önermektedir [429]. Çocuklarda çölyak hastalığı yönetimine yönelik kanıta dayalı son uzman tavsiyelerine göre, serum 25(OH)D seviyesinin tanı sırasında değerlendirilmesi ve yalnızca daha önce anormalse takip edilmesi önerilmektedir (kanıt derecesi düşük, tavsiye gücü zayıf) [430]. Diğer araştırmacılar da yakın tarihli bir derlemede benzer önerilerde bulunmuştur [406].

Glutensiz diyet sonrasında D vitamini durumunun kendiliğinden iyileştiği öne sürülmüş olmakla birlikte bu durum hala tartışmalıdır. Glutensiz diyet uygulayan İsveçli çölyaklı çocukların İskandinav diyet önerilerine kıyasla düşük D vitamini alımına ve sağlıklı çocuklara göre daha düşük D vitamini besin yoğunluğuna sahip oldukları gösterilmiş olduğundan, glutensiz diyetle sıkı sıkıya bağlılık da D vitamini durumunun belirleyicisi olabilir [431].

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Obezite ve Metabolik Sendromlar

Yağ dokusu lipofilik maddeler için bir depo bölgesi olduğundan D vitamini düzeyi yağlanmadan etkilenmektedir [434, 435]. Gerçekten de obeziteli çocukların serum 25(OH)D seviyesi genellikle düşüktür [66, 436]. Özellikle, obeziteli İtalyan çocuk ve ergenlerde D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı yüksektir [50, 71, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 437, 438]. İki ayrı meta-analizde, D vitamini eksikliğinin yaş, enlem ve kullanılan eşik değerlerden bağımsız olarak çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde obezite ile ilişkili olduğu doğrulanmıştır [439, 440].

Ancak, D vitamini eksikliği obeziteye yol açmaz [441]. Sadece 1'i çocukları içeren 4 randomize kontrollü çalışma ve randomize olmayan 11 başka çalışmayı ele alan yakın tarihli bir meta-analizde, D vitamini alımı benzer olan kişilerde sabit kiloya kıyasla kilo kaybının D vitaminini marjinal olarak daha iyi bir düzeye getirdiği gösterilmiş ve artan yağlanmanın suboptimal serum 25(OH)D konsantrasyonlarına neden olduğu doğrulanmıştır. Buna karşılık, çoğunlukla yetişkinleri içeren iki meta-analizde, D vitamini takviyesinin yağlanmayı azaltmadığı gösterilmiştir [444, 445]. Hayvan modelleri ve in vitro çalışmalar, D vitamininin hem pankreatik insülin sekresyonunu hem de iskelet kası insülin duyarlılığını etkileyebileceğini göstermektedir [446, 447]. Bu nedenle, birçok araştırmacı D vitamini eksikliğinin pediatrik obezitede komorbidite şiddetinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Reis ve ark. 2009 yılında, düşük serum 25(OH)D seviyesine sahip obeziteli çocukların düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, yüksek kan basıncı ve yüksek açlık glikozu açısından daha yüksek risk altında olduğunu bildirmiştir [448]. Bu çalışmadan birkaç yıl sonra, Roth ve ark. serum 25(OH)D düzeyleri ile insülin direnci arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir [449]. Reinehr ve ark. 2007 yılında kilo kaybından sonra dahi insülin duyarlılığı ile D vitamini düzeyi arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir [442]. Ayrıca, Erdönmez ve ark., glikoz homeostazı bozuk olan ve olmayan obeziteli bireyler arasında D vitamini durumu açısından bir fark olmadığını göstermiştir [450]. D vitamini eksikliği ile alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda da zıt sonuçlar bulunmuştur [451, 452, 453].

Metabolik sendromun her bir bileşeni için potansiyel bir tedavi olarak D vitamini takviyesinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla birkaç randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. On altı haftalık 2000 IU/gün D vitamini ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada araştırmacılar, tedavinin siyahi obeziteli ergenlerde arteriyel sertliği azaltabildiğini bildirmiştir [151]. Diğer makalelerde, D vitamini takviyesinden sonra insülin direnci endeksinde önemli bir azalma olduğunu bildirilmektedir [454, 455]. Prospektif bir çalışmada, yüksek doz D vitamini tedavisinin (28 gün boyunca 20000 IU/gün) obeziteli çocuklarda insülin duyarlılığını arttırdığı ve anormal glikoz metabolizmasını iyileştirdiği gösterilmiştir [456]. Daha yeni bulgulara göre, farklı D vitamini takviyesi programlarının serum lipid seviyesi, glikoz homeostazı, glikozlanmış hemoglobin ve pankreatik insülin sekresyonu üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür [457, 458, 459]. Yakın zaman önce İtalya'da yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve D vitamini eksikliği olan obeziteli çocuklarda D vitamini (800 IU/gün) artı dokosaheksaenoik asit takviyesinin insülin direncini, lipid profilini, aminotransferaz düzeyini ve aktivite skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir [460]. Son olarak, yakın tarihli iki ayrı meta-analizde, D vitamini takviyesinin obeziteli ve aşırı kilolu ergenlerde ve yetişkinlerde glikoz ve insülin metabolizması ve enflamatuvar biyobelirteçlerin (C-reaktif protein, tümör nekroz faktörü-alfa, IL-6) konsantrasyonları üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [462].

Obeziteli çocuklarda serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirmeye alınıp alınmayacağı konusu halen tartışmalıdır. Endokrin Derneği [11], Birleşik Arap Emirlikleri kılavuzları [27] ve Ergen Sağlığı ve Tıbbi Derneği [21], D vitamini eksikliği açısından yüksek risk altında oldukları için obeziteli tüm çocuk ve ergenlerin taranmasını önermiştir. Buna karşılık AAP, obeziteli bireylerin taranmasına ilişkin önerilerde bulunmadan önce daha fazla kanıta ihtiyaç olduğunu öne sürmektedir [23].

Sonuç olarak, obeziteli çocuklar D vitamini eksikliği ve yetersizliği açısından artmış risk altındadır. Bu noktada, D vitaminin obezite ve eşlik eden hastalıkların doğal seyirindeki rolü net değildir. D vitamini takviyesinin metabolik sendromun kontrolü üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışma tasarımı ve takviye dozunun standardizasyonu, verilecek

takviyenin etkinliğini değerlendirme işlemine kolaylaştırmalıdır. Yaz aylarında güneşe daha az maruz kalan obeziteli bireyler yıl boyunca D vitamini takviyesi almalıdır. Son olarak, obeziteli ocuk ve ergenlerde makul düzeyde güneşe maruz kalma ve açık havada fiziksel aktivite teşvik edilmelidir.



3. MATERYAL ve METOD

Araştırmanın Özellikleri

Bu araştırma çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktorlarının D vitamini eksikliği veya yetersizliği tanısı koydukları hastalara yaklaşımlarını tespit etmek amacı ile yapılmış bir anket çalışmasıdır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu kesitsel çalışma Adıyaman ve çevre illerde hekimlik yapan gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya katılmayı kabul eden aktif olarak çalışan 185 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktoru tarafından 01.11.2022-01.02.2023 tarihleri arasında yürütüldü.

Araştırmanın Hipotezi

H0: Araştırmada çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerin D vitamini ve tedavisi ile ilgili tutumları ve bilgi düzeyleri arasında fark yoktur.

H1: Araştırmada çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimlerin D vitamini ve tedavisi ile ilgili tutumları ve bilgi düzeyleri arasında fark vardır.

Veri Toplama Yöntemleri ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya aktif çalışan çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktorları dahil edildi. Gönüllülük esasına göre anketi kabul eden 185 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman doktoru örnekleme oluşturuldu. Katılımcıların Cinsiyet, Yaş, Meslek yılı, Hangi hastalardan D vitamini düzeyi istersiniz? D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız? Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz? Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz? D vitamini eksikliği tedavisi, gebelere, bebeklere ve emziren annelere D vitamini desteği konusunda tutum ve davranışları ile ilgili 19 soruluk açık ve kapalı uçlu sorular içeren anket formu doldurmaları istendi (**Ek 1**). Ankette araştırmacıların deneyimleri not edildi ve literatür bilgileri doğrultusunda değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 26.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya median (minimum-maksimum) ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arasında fark olup olmadığı ki kare testi ile belirlendi. Anlamlılık için $p < 0,05$ değeri baz alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 185 hekim katıldı. Katılımcıların 100'ü (%54,1) kadın, 85'i (%45,9) erkekti. Yaş ortalaması $36,3 \pm 4,8$ olarak tespit edildi. Meslekteki çalışma süreleri $10,4 \pm 4,7$ yıl olarak hesaplandı.

Katılımcıların "D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?" sorusuna verdiği cevaplar Tablo 5'te sunuldu.

Tablo 5. D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?

	n	%
1,25(OH)D	1	0,5
25(OH)D Vitamini	19	10,3
25(OH)D Vitamini, El Bilek Grafisi	1	,5
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP	43	23,2
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, 1,25(OH)D	3	1,6
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, El Bilek Grafisi	2	1,1
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon	53	28,6
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, 1,25(OH)D	3	1,6
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, El Bilek Grafisi	35	18,9
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, El Bilek Grafisi	10	5,4
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, El Bilek Grafisi, Magnezyum	2	1,1
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, El Bilek Grafisi, Mg	1	0,5
25(OH)D Vitamini, Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, Magnezyum	9	4,9
25(OH)D Vitamini, Parathormon	1	0,5
Kalsiyum, Fosfor, ALP, Parathormon, 1,25(OH)D	2	1,1

Katılımcıların "D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?" sorusuna %98,2'si 25(OH)D vitamini, %88'i Fosfor, %88'i Kalsiyum, %62,6'sı Parathormon, %27,5'i El bilek grafisi, %5,ü Magnezyum, %4,8'i 1.25 Dihidroksi Vitamin D cevabı vermişlerdir (Tablo 6).

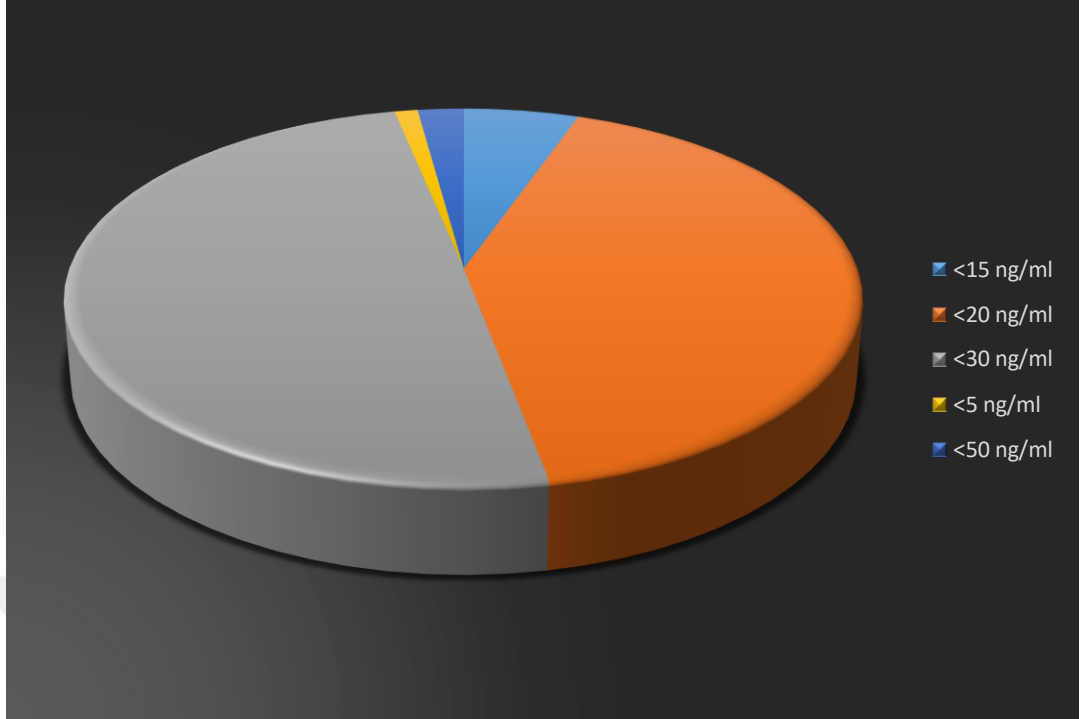
Tablo 6. D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız? Sorusuna verilen cevapların sadeleştirilmiş hallerine göre dağılımları

	n	%
25(OH)D Vitamini	182	98,2
Fosfor	163	88
ALP	163	88
Kalsiyum	161	86,9
Parathormon	116	62,6
El Bilek Grafisi	51	27,5
Magnezyum	10	5,4
1,25(OH)D	9	4,8

Katılımcıların "Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?" sorusuna, %49,7'si <30 ng/ml, %41,6'sı <20 ng/ml, %5,4'ü <15 ng/ml, %2,2'si <50 ng/ml, %1,1'i <5 ng/ml cevaplarını vermişlerdir. Soruya verilen cevaplar Tablo 7 ve Şekil 3'de sunuldu.

Tablo 7. Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?

	n	%
<5 ng/ml	2	1,1
<15 ng/ml	10	5,4
<20 ng/ml	77	41,6
<30 ng/ml	92	49,7
<50 ng/ml	4	2,2

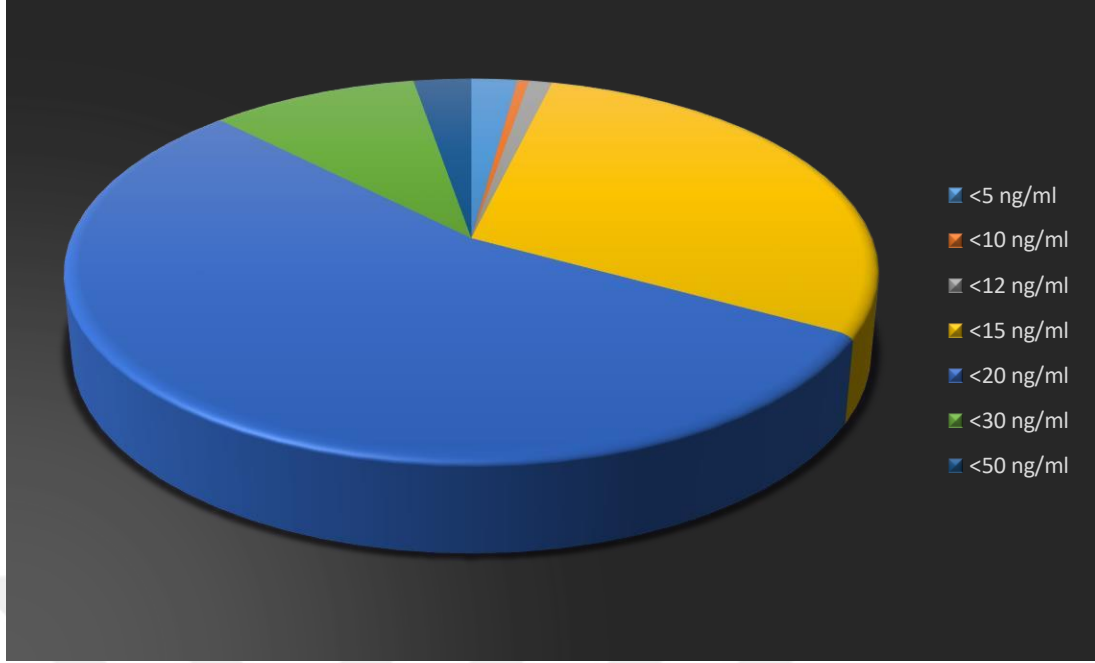


Şekil 3. Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?

Katılımcıların "Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?" sorusuna, %54,6'sı <20 ng/ml, %29,2'si <15 ng/ml, %9,7'si <30 ng/ml, %2,7'si <50 ng/ml, %2,2'si <5 ng/ml, %1,1'i <12 ng/ml, %0,5'i <10 ng/ml cevap vermişlerdir. Soruya verilen cevaplar Tablo 8 ve Şekil 4'de sunuldu.

Tablo 8. Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?

	n	%
<5 ng/ml	4	2,2
<10 ng/ml	1	0,5
<12 ng/ml	2	1,1
<15 ng/ml	54	29,2
<20 ng/ml	101	54,6
<30 ng/ml	18	9,7
<50 ng/ml	5	2,7



Şekil 4. Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?

Katılımcıların “Ciltten D vitamin sentezi için en uygun güneşlenme saati ne zamandır?” sorusuna 139 kişi (%75,1) 10:00-15:00 saatleri arası, 28 kişi (%15,1) 15:00-17:00 saatleri arası, 16 kişi (%8,6) 07:00-10:00 saatleri arası, 2 kişi (%1,1) 10:00-12:00 saatleri arası cevaplarını vermişlerdir. (Tablo 9)

Tablo 9. Ciltten D vitamin sentezi için en uygun güneşlenme saati ne zamandır?

	n	%
07:00-10:00 arası	16	8,6
10:00-12:00 arası	2	1,1
10:00-15:00 arası	139	75,1
15:00-17.00 arası	28	15,1

Katılımcılardan “Tedavide hangi preparatı tercih edersiniz?” sorusuna 159 kişi (%85,9) Damla formu, 24 kişi (%13) Ampul, 2 kişi (%1,1) Tablet yanıtını vermiştir.

Katılımcıların “D vitamin eksikliği veya yetersizliğinde nasıl tedavi verirsiniz?” sorusuna 90 kişi (%48,6) 6 Hafta süre ile 1000-2000 IÜ/Gün, 47 kişi (%25,4) 6 Hafta süre ile 2000-5000 IÜ/Gün, 26 kişi (%14,1) 6 Hafta süre ile haftada bir 50000 IÜ/Gün, 18 kişi (%9,7) Stoss tedavi (150000-300.000 IÜ/Gün), 2 kişi (%1,1) Yaşa göre değişir cevaplarını vermişlerdir (Tablo 10).

Tablo 10. D vitamini eksikliğinde nasıl tedavi verirsiniz?

	n	%
6 Hafta süre ile 1000-2000 İÜ/Gün	90	48,6
6 Hafta süre ile 2000-5000 İÜ/Gün	47	25,4
6 Hafta süre ile haftada bir 50000 İÜ/Gün	26	14,1
Stoss tedavi (150000-300.000 İÜ/Gün)	18	9,7
Günlük	1	0,5
Vermiyorum	1	0,5
Yaşa göre değişir	2	1,1

Katılımcılardan “Hangi durumlarda parenteral(ım) tedavi tercih edersiniz?” sorusuna 54 kişi (%29,2) Emilim bozukluğu olan hasta, 29 kişi (%15,3) Kullanmadım cevaplarını vermiştir. (Tablo 11).

Tablo 11. Hangi durumlarda parenteral(intramüsküler) tedavi tercih edersiniz?

	n	%
Kullanmadım	29	15,3
D vitamini dirençli veya hipofosfotemik rikets durumlarında	1	0,5
Emilim bozukluğu olan hasta	54	29,2
Emilim bozukluğu olan hasta, Kontrole gelmeyecek hasta	1	0,5
Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta	7	3,8
Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta, Emilim bozukluğu olan hasta	17	9,2
Kronik böbrek yetmezliği	3	1,6
Kronik böbrek yetmezliği, Emilim bozukluğu olan hasta	5	2,7
Kronik böbrek yetmezliği, Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta, Emilim bozukluğu olan hasta	3	1,6
Kronik böbrek yetmezliği, Rikets	2	1,1
Kronik böbrek yetmezliği, Rikets, Emilim bozukluğu olan hasta	7	3,8
Kronik böbrek yetmezliği, Rikets, Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta	1	0,5
Kronik böbrek yetmezliği, Rikets, Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta, Emilim bozukluğu olan hasta	12	6,5
Rikets	16	8,6
Rikets, Emilim bozukluğu olan hasta	16	8,6
Rikets, Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta	2	1,1
Rikets, kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta, emilim bozukluğu olan hasta	8	4,3
Yönlendiriyorum	1	0,5

Katılımcılardan “Hangi durumlarda yatarak D vitamin tedavisi verirsiniz?” sorusuna 58 kişi (%31,4) Semptom varsa, 29 kişi (%15,7) Semptom varsa, Aile uyumu yoksa cevaplarını vermiştir. (Tablo 12).

Tablo 12. Hangi durumlarda yatarak D vitamini tedavisi verirsiniz?

	n	%
Aile uyumu yoksa	12	6,5
Aile uyumu yoksa, <6 Aylık hasta	1	0,5
Aile uyumu yoksa, Akut hipokalsemik nöbet	1	0,5
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml)	7	3,8
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Aile uyumu yoksa	6	3,2
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Aile uyumu yoksa, <6 Aylık hasta	2	1,1
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Stoss tedavi verilecekse	2	1,1
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa	2	1,1
Semptom varsa	58	31,4
Semptom varsa, Aile uyumu yoksa	29	15,7
Semptom varsa, Aile uyumu yoksa, <6 Aylık hasta	3	1,6
Semptom varsa, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml)	4	2,2
Semptom varsa, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Aile uyumu yoksa	1	0,5
Semptom varsa, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Stoss tedavi verilecekse	1	0,5
Semptom varsa, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa	1	0,5
Semptom varsa, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa, <6 Aylık hasta	4	2,2
Semptom varsa, Stoss tedavi verilecekse	5	2,7
Semptom varsa, Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa	1	0,5
Stoss tedavi verilecekse	9	4,9
Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa	9	4,9
Stoss tedavi verilecekse, Aile uyumu yoksa, <6 Aylık hasta	1	0,5
Yatırdığım hastam olmadı	25	13,1
İleri merkeze yönlendiririm	1	0,5

Katılımcılardan “Hangi hastalara D vitamin profilaksisi önerirsiniz?” sorusuna 181 kişi (%97,4) <1 Yaş hasta, 146 kişi (%78,5) Kronik hastalığı olanlar, 130 kişi (%70) Riskli coğrafyada yaşayanlar, 116 kişi (%62,4) Kronik ilaç kullanımı olanlar cevaplarını vermiştir. (Tablo 13)

Tablo 13. Hangi hastalara D vitamin profilaksisi önerirsiniz?

	n	%
<1 Yaş hasta	181	97,4
Kronik hastalığı olanlar	146	78,5
Kronik ilaç kullanımı olanlar (Antiepileptikler, Steroidler)	116	62,4
Riskli coğrafyada yaşayanlar	130	70
Tüm vücudu örten giyim tarzı olanlar	113	92,9
18 yaş altı çocuklar	1	0,5

Katılımcılardan “Bebeklerde D vitamin profilaksisine ne zaman başlarsınız?” sorusuna 140 kişi (%76,1) Doğumu izleyen ilk günlerde, 38 kişi (%20,5) 2. Haftanın sonunda, 4 kişi (%2,2) 4. Haftanın sonunda, 3 kişi (%1,6) 3. ayda cevaplarını vermişlerdir. (Tablo 14).

Tablo 14. Bebeklerde D vitamin profilaksisine ne zaman başlarsınız?

	n	%
Doğumu izleyen ilk günlerde	140	76,1
2. Haftanın sonunda	38	20,5
4. Haftanın sonunda	4	2,2
3. Ayda	3	1,6

Katılımcılardan “D vitamin profilaksisini hangi dozda öneriyorsunuz?” sorusuna 128 kişi (%69,2) 400 IU, 28 kişi (%15,1) 600 IU, 13 kişi (%6,6) <1 yaş altı hastalarda 400 IU, >1 yaş üstü hastalarda 600 IU cevaplarını vermişlerdir.

Katılımcılardan “D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarında hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?” sorusuna 67 kişi (%36,2) Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets), 34 kişi (%18,4) Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, 29 kişi (%15,7) Semptomatik ise (Rikets) cevaplarını vermişlerdir. (Tablo 15).

Tablo 15. D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarında hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?

	n	%
3 Ayın altındaki hasta, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Semptomatik ise (Rikets)	1	0,5
3 Ayın altındaki hasta, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Tedaviye yanıtızsızlık durumunda	2	1,1
3 Ayın altındaki hasta, D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets)	3	1,6
3 Ayın altındaki hasta, Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets)	4	2,2
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml)	1	0,5
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Tedaviye yanıtızsızlık durumunda	1	0,5
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets)	14	7,6
D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), D vitamini dirençli/bağımlı tip	1	0,5
Göndermeye ihtiyaç duymam	27	14,6
Semptomatik ise (Rikets)	29	15,7
Tedaviye yanıtızsızlık durumunda	34	18,4
Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Göndermeye ihtiyaç duymam, Semptomatik ise (Rikets)	1	0,5
Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, Semptomatik ise (Rikets)	67	36,2

Katılımcılardan “Hastayı tekrar ne zaman değerlendirirsiniz?” sorusuna 106 kişi (%57,3) 3 ay sonra, 52 kişi (%28,1) 1 ay sonra cevaplarını vermiştir.

Katılımcılardan “Fontaneli erken kapanan çocuklarda D vitamin profilaksisini kesmek gerekir mi?” sorusuna 168 kişi (%90,8) Hayır, 17 kişi (%9,1) Evet cevaplarını vermiştir.

Katılımcılardan “D vitamini profilaksisini ne kadar süre öneriyorsunuz?” sorusuna 37 kişi (%20) 3 ay, 30 kişi (%16,1) 1 yıl, 17 kişi (%8,8) 1 yaşına kadar cevaplarını vermiştir.

5. TARTIŞMA

Ülkemizde D vitamini eksikliği ve nutrisyonel riketsin, bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sağlık sorunu olduğu ve hastalığın sıklığının %1.67-19 arasında değiştiği rapor edilmektedir [172, 173]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal D vitamini eksikliğinin neonatal hipokalsemi ve infantil rikets yanında eklamsi/preeklamsi, fizyolojik kraniotabes sıklığında artma, düşük doğum ağırlığı/prematür doğum, diş/mine hipoplazisi, konjenital katarakt, çocuklarda Tip 1 diyabet, multiple skleroz, depresyon ve bipolar bozukluk sıklığında artma gibi sorunlarla ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır [174, 175, 176, 177, 178].

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ulusal D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı, Türkiye'de 3 yaş altı çocuklarda görülen raşitizm prevalansını 1998'deki %6'dan 2018 yılında %0,1'e düşürmeyi başarmıştır [179]. Bu program, Sağlık Bakanlığı tarafından birinci basamak hekimlerinin uygulamalarını izleyen ve ülke çapında D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programına uyanları ödüllendiren bir "performans değerlendirme sistemi" aracılığıyla yakından izlenmektedir. Bu programda önerilen günlük D vitamini dozu 400 IU olup, IOM Komitesi'nin <http://www.nationalacademies.org/hmd/> adresindeki 2011 Kalsiyum ve D Vitamini için Diyet Referans Alımları Raporu ile uyumludur [180].

Günlük 400 IU D vitamini takviyesinin tüm bebeklerin >%90'ında >15 ng/ml serum 25(OH)D seviyesine ulaşmak için yeterli olduğu gösterildiği için bu doz seçilmiştir [181, 182]. Programın ülke genelindeki başarısını değerlendirmek için Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan geniş çaplı bir araştırmada, 6-17 aylık 2504 bebeğın %73,6'sında serum 25(OH)D düzeyinin >15 ng/ml olduğu görülmüştür [183]. Çalışmamıza destek veren hekimlerin "Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?" sorusuna, %49,7'si <30 ng/ml, %41,6'sı <20 ng/ml, "Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?" sorusuna ise %54,6'sı <20 ng/ml, %29,2'si <15 ng/ml cevap vermişlerdir. Çalışmamızda ki bulgular, çocuk doktorlarının ulusal programda tavsiye edilen D vitamini takviyesine uymadığı yönündeki anket sonuçlarımızla tutarlıdır. Anket çalışmasında ayrıca çocuk doktorlarının büyük bir çoğunluğunun günlük oral D vitamini takviyesi uygulamayı tercih ettiği görülmüştür.

Anne ve bebek serum 25(OH)D vitamini düzeyi yaşamın ilk sekiz haftası boyunca birbiriyle ilişkilidir [184]. Araştırmacılar, yenidoğanlarda düşük 25(OH)D vitamini düzeyi için en önemli risk faktörünün maternal 25(OH)D vitamini düzeyinin <10 ng/ml olduğunu göstermiştir (OR = 15,2, p = 0,02) [185]. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda maternal D vitamini eksikliğinin %80 gibi yüksek bir oranda olduğu bildirilmiştir [186, 187, 188]. Bu nedenle, bebeklerde D vitamini takviyesine yaşamın ilk günlerinden itibaren başlanması önerilmektedir [179, 184, 189]. D vitamini takviyesine başlama zamanı konusunda araştırma yapan çalışmalarda, aile hekimlerinin %14'ünün takviyeye doğumdan hemen sonra, %41'inin ilk bir ay içinde başladığı, çocuk doktorlarının ise %28,7'sinin takviyeye doğumdan hemen sonra, %47,3'ünün ikinci haftanın sonunda başladığı bildirilmiştir [190, 191]. Çalışmamızda katılımcıların %76,1'i Doğumu izleyen ilk günlerde, %20,5'i 2. Haftanın sonunda, %2,2'si 4. Haftanın sonunda, %1,6'sı 3. Ayda, cevabı vermişlerdir. Bu çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da çocuk doktorlarının yüksek oranlarda D vitamini takviyesine başladığını, doğumdan hemen sonra D vitamini takviyesine başlama oranının ise daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ayrıca, çalışmamızda D vitamini takviyesini birinci veya üçüncü ayda başlatma olasılığı önemli ölçüde daha yüksek bulundu. Bu dönem D vitamini takviyesine başlamak için geç bir dönem olarak kabul edilmektedir. Bu sonuçlar, D vitamini takviyesine ne zaman başlanması gerektiğine ilişkin eğitim programlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Vücudun homeostazında ciddi değişikliklere yol açabileceğinden, tıbbi kontroller sırasında D vitamini eksikliği kontrolü göz ardı edilmemeli ve vaka bazında ele alınmalıdır. Bunun için, doktorların araştırma anketimize verdikleri yanıtlara dayanarak değerlendirmeye çalıştığımız belli başlı araç ve bilgilere ihtiyaç vardır. Costa-Fernandes ve arkadaşlarının bulgularına göre, kuzeybatı Londra'daki (İngiltere) sağlık çalışanları D vitamini eksikliğinin yönetimi konusunda yeterince bilgi sahibi oldukları bildirilmiştir [192]. Çalışmada ayrıca, çocuk doktorlarının %75'i ile pratisyen hekimlerin %65'inin D vitamininin idame ve tedavi dozlarını doğru bir şekilde tanımladığı gösterilmiştir. Buna karşılık, Sudan'ın Hartum kentinde reçete yazan doktorların yaklaşık %33'ünün D vitamini eksikliği tedavisine yönelik genel bilgisi zayıfken, %40'ının da beslenme yoluyla D vitamini alımı konusundaki bilgilerinin zayıf olduğu görülmüştür. Ayrıca, araştırmacılar tüm doktorların yaklaşık yarısının D

vitaminine yönelik tutumlarının zayıf olduğunu, yani hastalarında optimal 25(OH)D seviyesini sağlama yönünde pek bir çaba göstermediklerini tespit etmiştir [193]. Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde 529 doktor ve tıp öğrencisi üzerinde araştırma yapmış olan Safdar ve arkadaşları, doktorların üçte birinden azının ve stajyer doktorların beşte birinin doğru D vitamini dozu hakkında bilgi sahibi olduğunu tespit etmiştir. Bu grupta, D vitamini eksikliğine ilişkin yüksek lisans mezunlarının genel ortalama bilgi puanının, öğrencilerin puanlarına kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla $20,0 \pm 5,5$ ve $15,9 \pm 5,5$) [194]. Bu durum, uygun D vitamini dozu hakkında sağlık hizmeti sağlayıcılarına verilecek bir eğitimin her seviyede faydalı olacağını göstermektedir.

Haney ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, iç hastalıkları asistanlarının %74'ünün sonbahara kıyasla ilkbaharda daha düşük 25(OH)D seviyesine sahip olduğu görülmüştür [195]. İlginç bir şekilde, Kudüs'teki bir doktor örneklemini üzerinde 25(OH)D serum konsantrasyonlarını analiz eden Chodhary ve arkadaşları, hastane doktorlarının aile hekimlerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük ortalama konsantrasyonlara sahip olduğunu bulmuştur (sırasıyla 15 ± 6 'ya karşılık $19,7 \pm 6$ ng/ml). Araştırmacılar, 20 ng/ml seviyesini bir sınır olarak kabul etmiş ve aile hekimlerindeki %68'lik orana kıyasla hastanede çalışan doktorların %77'sinde D vitamini eksikliği görüldüğünü tespit etmiştir [196]. Kuzey Hindistan'daki üçüncü basamak bir sağlık merkezinde çalışan doktorların %97'sinde D vitamini eksikliği tespit edilmiş olup, sebebi olasılıkla 200 katılımcıdan yalnızca 10'unun günde 30 dakikadan fazla güneşe maruz kalmasıdır [197]. Daha koyu cilt pigmentasyonuna sahip kişilerin, daha açık cilt tipine sahip kişiler için önerilenden daha uzun süre UVB ışınımına maruz kalması gerekir [198].

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 [199, 200, 201]. 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 [202, 203]. Bu nedenle 40. Paralel ve kuzeyinde (ülkemizde Ankara ili 40. paralelde yer alır) yaşayan toplumlarda vitamin D eksikliği ve rikets daha sık görülür. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki güneş ışınlarının D vitamini sentezi üzerinde büyük etkisi vardır. Güneş ışınları mevsimlere göre farklılık göstermektedir. Atmosferi geçerek yeryüzüne ulaşan 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarının etkisiyle derideki D vitamini sentezi etkilenmektedir [204]. Bu bakımdan deriye ulaşan UV ışın miktarını etkileyen bütün durumlar vitamin D düzeylerini etkilemektedir. Çin’de orta yaşlı kadınlara yapılan bir anket çalışmasında katılımcıların %52’si güneşlenmenin D vitamini düzeyini artıracığı, Karachi’de yapılan çalışmada doktorların %45’inin 2 saat güneşlenmenin D vitamini sentezi için yeterli olacağı, Avustralya ‘da 500 doktorla yapılan bir çalışmada katılımcıların %64’ünün 10 dakika, %21’inin 20 dakika güneşlenmenin D vitamini sentezi için önemli olduğu yanıtını vermiştir [205, 206, 207]. Güneş ışınlarının D vitamini sentezi için uygun açıda olması da yeterli sentez için önemlidir. Ülkemizde D vitamini sentezi için güneşlenme saatleri 10:00-15:00 dır [208]. Bu süre doktorların %64’ü için 10 dakikadır [206]. Çalışmamızda katılımcıların yeterli miktarda güneşlenerek günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabileceğini düşünmektedir. Ciltten D vitamini sentezi için en uygun güneşlenme saati olarak 10:00-15:00 saatleri arasını 139 kişi (%75,1), 15:00-17:00 saatleri arasını 28 kişi (%15,1), 07:00-10:00 saatleri arasını 16 kişi (%8,6), 10:00-12:00 saatleri arasını 2 kişi (%1,1) işaretlemiştir. Çalışmamızda katılımcıların yaklaşık yarısı uygun saatleri doğru yanıtlamıştır. Adolesan dönemden itibaren örtülü giyimin çok yaygın olduğu, bebeklerin daha çok evde vakit geçirdiği ülkemizde hastaların bu konuda doğru bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir.

Çalışmamızdaki doktorların %85,9 bebeklere damla formunda D vitamini takviyesini önermiştir. Yakın zaman önce yapılan çalışmalarda, annenin ağızdan alacağı D vitamini takviyesinin (günde 4.000-6.400 IU veya ayda 150.000 IU) emziren bebeklerde D vitamini yeterliliği sağlamanın güvenli ve etkili bir yolu olduğunu gösterilmiştir [209, 210, 211]. Çoğu anne, emzirdiği bebeğin D vitamini ihtiyaçlarını karşılamak için maternal oral takviye almayı tercih etmektedir [212]. Bulgularımıza göre, çalışmaya katılan çocuk hekimlerimizin çoğu, maternal oral D vitamini takviyesi veya aylık takviye de dahil olmak üzere alternatif D vitamini alma yolları veya dozları önermeye açıktır. Sadece anne sütü ile beslenen veya kısmen anne sütü ile beslenen ve

hastanede yatan bebekler için D vitamini takviyesine yönelik tıbbi kayıt otomasyonu üzerinden yapılan bir çalışmada, doktor eğitiminin ardından üçüncü basamak bir hastane pratiğinde verilen D vitamini takviyesi oranlarının arttığı görülmüştür [213]. Bebek hastalarımızın çoğu hastanede yatmıyor olmakla birlikte, benzer bir elektronik hasta kaydı üzerinden poliklinik ziyaretlerine gelenlere de benzer hatırlatmalar yapılabilir.

Çoğu çocuk doktorunun rutin olarak serum 25(OH)D analizini yapması ve klinik semptomları ve/veya diğer biyokimyasal ve radyolojik parametreleri değerlendirmeksizin yüksek dozda D vitamini (stoss tedavisi) reçete etmesidir. Bu tutumun, D vitamininin iskelet dışı etkilerinin yaygın bir şekilde duyurulmasından kaynaklandığını düşünüyoruz [214]. Ancak, yakın zaman önce, D vitamini eksikliği raşitizminin tedavisi gözden geçirilmiş ve "stoss" veya "tek doz" tedavi dozu yaşamın ilk yılı için 50.000 IU'ye düşürülmüştür. [203]. Bunun yanı sıra, Türkiye'de 300.000 IU'luk D vitamini flakonlarının reçetesiz olarak da temin edilebildiğini belirtmek gerekir. Çocuk doktorlarının tutumunun yanı sıra ebeveynler arasında diş çıkarma ve/veya yürüme gecikmesi olan çocuklara yüksek doz D vitamini verilmesi gerektiği yönündeki yaygın inanç, Türkiye'de D vitamini zehirlenmesi vakalarında olası bir artışa yol açmıştır [215, 216]. Toprak ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hekimlerin yarısının (%54) öneri açısından diğer çalışmalarda ki uzlaşılarda uyum sağladığını ve %14 hekimin, bebeklere doğar doğmaz D vitamini reçete edildiğini, %41'inin ilk bir ay içinde ailelere D vitamini önerdiklerini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada rikets tanısı alan olguların %11 oranında tek doz oral ya da IM 300.000 IU D vitamini verilmesini, %24'ünde ise 600.000 IU D vitamini verildiğini, %20'sinin her ay 300.000 IU olmak üzere üç ay boyunca toplam 900.000 IU vitamin D reçete ettiği bildirilmiştir [1, 3]. Hekimlerin %12'si dört hafta süreyle günlük 2000-3000 IU D vitamini verilmesini tercih etmişlerdir. Finberg ve arkadaşları "stoss" tedavisi için 600.000 IU D vitamini önermekle birlikte, son yıllarda 300.000 IU D vitamininin oral verilmesinin en uygun yöntem olduğu kabul edilmektedir [217]. Bununla birlikte bazı hekimlerin kraniotables gibi ilk üç ayda fizyolojik olan bulgulara göre birkaç kez yüksek doz D vitamini önererek iatrojenik D vitamini intoksikasyonuna neden oldukları bildirilmektedir [218]. Bizim çalışmamızda katılımcıların "D vitamin eksikliği veya yetersizliğinde nasıl tedavi verirsiniz?" Sorusuna 90 kişi (%48,6) 6

Hafta süre ile 1000-2000 IU/Gün, 47 kişi (%25,4) 6 Hafta süre ile 2000-5000 IU/Gün, 26 kişi (%14,1) 6 Hafta süre ile haftada bir 50000 IU/Gün, 18 kişi (%9,7) Stoss tedavi (150000-300.000 IU/Gün), 2 kişi (%1,1) yaşa göre değişir cevaplarını vermişlerdir. Nütrisyonel rikets tedavisinde düşük doz ve uzun süreli tedavinin özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde uyum sorunlarından dolayı etkin olmayabileceği, 600.000 IU ile tedavinin ise erken yaştaki rikets olgularında hiperkalsemiye yol açabilme riski nedeniyle yalnızca seçilmiş olgularda kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Günümüzde D vitamini yetersizliği tedavisinde, 1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün elementer kalsiyum tedavisi ile birlikte 300.000 IU “stoss” tedavisi oral D vitamini tedavisinin en uygun tedavi olduğu kabul edilmektedir [1]. D vitamini intoksikasyonunu önlemek için çocuk doktorlarına bu konuda eğitim verilmesi ve yüksek doz D vitamini preparatlarının reçetesiz satışının yasaklanması gerekmektedir.

Dünyada tüm ülkelerde kemik sağlığının korunması açısından D vitamini profilaksisi kullanımının yaygınlaştırılması için politikalar düzenlenmiş ve uygulamaya konulmuş. Ülkeler coğrafi, sosyokültürel, ekonomik açıdan kendilerine özgü profilaksi dozları belirtmiş ve bu konuda eğitimler vermektedirler. Bu eğitimler sayesinde bebeklerde düzenli D vitamini kullanım oranları artmış ve bu sayede de konjenital rikets görülme olasılığı düşmüştür [219, 220, 221].

Çocuklarda D vitamini profilaksisi dozu ve süresi açısından fikir birliği sağlanamamıştır. Bunun sebebi D vitamini alt sınırlarının kemik sağlığı açısından belirlenip, diğer metabolik fonksiyonları açısından D vitamini alt sınırlarının belirlenememiş olmasıdır. Ayrıca profilaktik dozlar yaşanan bölgeye, yaşam tarzındaki farklılıklara ve diyetle alınan besinlere göre değişir [222]. AAP, ülkelerde artan insidansı dikkate alarak yaşamın ilk günlerinden itibaren 400 IU/gün D vitamini önermiştir [223]. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Şubat 2018' de "D Vitamini Eksikliğini Önleme ve Tedavi Programı"nı yayınladı. Bu kılavuzda tüm yenidoğanlara doğumdan sonra ilk günden itibaren 1 yıl boyunca günde 400 IU D vitamini verilmesi önerilmektedir [224]. Tan ve ark. 2020 yılında yaptıkları ve 19 çalışmayı dahil ettikleri bir kohort çalışmasında 400 IU D vitamini profilaksisi kullanımının bebeklerin D vitamini düzeylerini artırdığını ve eksikliği önlediğini göstermişlerdir [225].

Çalışmamızda "D vitamini profilaksisini hangi dozda öneriyorsunuz?" sorusuna katılımcıların %69,2'si 400 IU, %15,1'i 600 IU, %6,6'sı <1 yaş altı hastalarda 400 IU, >1 yaş üstü hastalarda 600 IU, %3,7'si Yaşa göre 400 ile 600 IU, %2,2'si 800 IU, %1,6'sı 1000 IU, %0,5'i Matüre hastalarda 400 IU, prematüre hastalarda 600 IU, %0,5'i Yaşa göre değişir cevabı vermişlerdir. Çalışmamızdaki bulgular rehberlerdeki tavsiye edilen D vitamin profilaksi dozu ile uyumlu tespit edilmiştir. Mutlu ve ark. 2011 yılında 85 çocuk ile tamamının 400 IU D vitamini profilaksisi kullandıkları bir çalışma yapmış ve profilaksi dozunun yeterliliğini değerlendirmişler. Bu çalışmada hastaların D vitamini profilaksisi başlama zamanı ortalaması $16,5 \pm 20,7$ gün idi [226]. Sağlık Bakanlığının 2005 yılında başlattığı D vitamini yetersizliğinin önlenmesine yönelik olan projesinde önerilen 15. günde profilaksi başlanması aile sağlığı merkezlerinde halen eski bilinen haliyle önerildiği için bu sonucu bulduğumuzu düşünmekteyiz. 2018'den sonrası için artık önerilerimiz ilk günden itibaren profilaksiye başlanması, bu konu ile alakalı olan hekimlerin bu konuda bilgilendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Karabekiroğlu ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada bebeklerin profilaktik D vitamininin doğumun ilk haftasında başlanabileceğini ve hekimlerin %79,9'unun 400 IU dozda, %69,9'unun 12. aya kadar kullanılması gerektiğini, %67,7'sinin cevapları doğru yanıtladıklarını bildirmişlerdir [227]. Yılmaz ve ark.'nın çalışmasında D vitamininin başlama zamanını katılımcıların %9,4'ü, dozunu %76,9'u ve kullanım süresini %82,1'i doğru cevaplamıştır [228]. Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında katılımcıların %43,4'ü D vitamini başlama zamanını doğru bilmiştir [228, 229]. Hekimlerin D vitamini profilaksisi konusundaki bilgi düzeyleri diğer benzer çalışmalardan daha yüksekti. Sağlık Bakanlığı'nın 0-12 ay arası tüm bebeklere ücretsiz D vitamin preparatları dağıtmaya başlaması bu konuda hekimlerin ve ailelerin farkındalıklarını artırmış olabilir [230].

Ülkemizde Şubat 2018'de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "D Vitamini Eksikliğini Önleme ve Tedavi Programı"nda 6 aydan küçük bebekler, yenidoğan döneminde raşitizm tanısı alan bebekler, konvülziyon ile başvuran veya solunum sistemi semptomları olan çocukların raşitizm tanısı kesin olsa bile ikinci basamak sağlık kuruluşlarına sevk edilmesi önerilmektedir. Ayrıca önerilen dozlarda D vitamini

verilen ancak raşitizmi gerilemeyen olguların da bir üst basamak sağlık kuruluşuna sevk edilmesi gerektiği önerilmiştir. Çalışmamızda "D vitamini düşükluğünün hangi durumlarda hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?" sorusuna katılımcıların %68,1'i tedaviye yanıtızlık durumunda, %62,9'u semptomatik ise (Rikets), %5,3'ü 3 Ayın altındaki hasta yanıtlarını vermiştir. Çalışmamızda ki bulgular programda tavsiye edilen sevk kriterleri ile tutarlıdır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılında yayınladığı Vitamin D rehberinde erken fontanel kapanmasının profilaksiyi kesmek için bir endikasyon olmadığı vurgulanmıştır. Çalışmamızda "Fontaneli erken kapanan çocuklarda D vitamini profilaksisini kesmek gerekir mi?" sorusuna katılımcıların %90,2'si hayır yanıtını vererek rehber ile uyumlu bir sonuç elde edilmiştir.

Vitamin D tedavisinin süresi ve takibi konusunda fikir birliği olmasa da en az 6-12 haftalık tedavi önerilmektedir [202, 203]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tedavinin genellikle 3.ayında tedavi yanıtını görmek için tekrar D vitamini düzeyine bakılması gerektiğini önermektedir. Çalışmamızda "Hastayı tekrar ne zaman değerlendirirsiniz?" sorusuna katılımcıların %57,3'ü 3 Ay sonra, %28,1'i 1 Ay sonra, %10,3'ü 6 Ay sonra yanıtlarını vermiştir. Çalışmamızdaki bulgulara göre katılımcıların yarısından fazlası tavsiye edilen 3 ay sonra kontrol önerisine uyumlu cevap vermişlerdir.

Ülkemizdeki D vitamini politikaları hem hekimler açısından hem de anneler açısından eğitici olduğunu ve aile hekimliği merkezlerinde ücretsiz olarak dağıtılan D vitamini preparatlarının buna yol açtığı düşünmekteyiz. Buna bağlı olarak da daha önceden görülen rikets vakalarının sıklığının ülkemizde azaldığını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya 185 hekim katıldı. Katılımcıların 100'ü (%54,1) kadın, 85'i (%45,9) erkekti.
- Yaş ortalaması $36,3 \pm 4,8$ olarak tespit edildi. Meslekteki ortalama süreleri $10,4 \pm 4,7$ yıl olarak hesaplandı.
- "D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?" sorusuna katılımcıların %98,2'si 25(OH)D vitamini, %88'i Fosfor, %88'i Kalsiyum, %62,6'sı Parathormon, %27,5'i El bilek grafisi, %5,ü Magnezyum, %4,8'i 1.25 Dihidroksi Vitamin D cevabı vermişlerdir.
- Çalışmaya destek veren hekimlerin 185'i (%100) " Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?" sorusuna, %49,7'si <30 ng/ml, %41,6'sı <20 ng/ml, %5,4'ü <15 ng/ml, %2,2'si <50 ng/ml, %1,1'i <5 ng/ml cevap vermişlerdir.
- Tüm doktorların "Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?" sorusuna, %54,6'sı <20 ng/ml, %29,2'si <15 ng/ml, %9,7'si <30 ng/ml, %2,7'si <50 ng/ml, %2,2'si <5 ng/ml, %1,1'i <12 ng/ml, %0,5'i <10 ng/ml cevaplarını vermişlerdir.
- Katılımcıların yeterli miktarda güneşlenerek günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabileceğini düşünmektedir. Ciltten D vitamini sentezi için en uygun güneşlenme saati olarak 10:00-15:00 saatleri arasını 139 kişi (%75,1), 15:00-17:00 saatleri arasını 28 kişi (%15,1), 07:00-10:00 saatleri arasını 16 kişi (%8,6), 10:00-12:00 saatleri arasını 2 kişi (%1,1) işaretlemiştir.
- Katılımcılardan "Tedavide hangi preparatı tercih edersiniz?" sorusuna 159 kişi (%85,9) Damla formu, 24 kişi (%13) Ampul, 2 kişi (%1,1) Tablet yanıtını vermiştir.
- Katılımcıların "D vitamin eksikliği veya yetersizliğinde nasıl tedavi verirsiniz?" Sorusuna 90 kişi (%48,6) 6 Hafta süre ile 1000-2000 IÜ/Gün, 47 kişi (%25,4) 6 Hafta süre ile 2000-5000 IÜ/Gün, 26 kişi (%14,1) 6 Hafta süre ile haftada bir 50000 IÜ/Gün, 18 kişi (%9,7) Stoss tedavi (150000-300.000 IÜ/Gün), 2 kişi (%1,1) Yaşa göre değişir cevaplarını vermişlerdir.
- "Hangi durumlarda parenteral(ım) tedavi tercih edersiniz?" sorusuna katılımcıların %65,4'ü Emilim bozukluğu olan hasta, %29,1'i Rikets, %27'si

Kontrolde D vitamin düzeyi yükselmeyen hasta, %17,8'i Kronik böbrek yetmezliği, %15,3'ü Kullanmadım, %0,5'i D vitamini dirençli veya hipofosfotemik rikets durumlarında, %0,5'i Kontrole gelmeyecek hasta, %0,5'i Yönlendiriyorum cevabı vermişlerdir.

- "Hangi durumlarda yatarak D vitamin tedavisi verirsiniz?" sorusuna katılımcıların %57,8'i Semptom varsa, %35'i Aile uyumu yoksa, %18,9'u Stoss tedavi verilecekse, %16,2'si D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), %13,1'i Yatırdığım hastam olmadı, %5,9'u <6 Aylık hasta, %0,5'i Akut hipokalsemik nöbet, %0,5'i İleri merkeze yönlendiririm cevabı vermişlerdir.
- "Hangi hastalara D vitamin profilaksisi önerirsiniz?" sorusuna katılımcıların %97,4'ü <1 Yaş hasta, %78,5'i Kronik hastalığı olanlar, %70'i Riskli coğrafyada yaşayanlar, %62,4'ü Kronik ilaç kullanımı olanlar (Antiepileptikler, Steroidler), %60,9'u Tüm vücudu örten giyim tarzı olanlar, %0,5'i 18 yaş altı çocuklar cevabı vermişlerdir.
- "Bebeklerde D vitamin profilaksisine ne zaman başlarsınız?" sorusuna katılımcıların %76,1'i Doğumu izleyen ilk günlerde, %20,5'i 2. Haftanın sonunda, %2,2'si 4. Haftanın sonunda, %1,6'sı 3. Ayda, cevabı vermişlerdir.
- "D vitamini profilaksisini hangi dozda öneriyorsunuz?" sorusuna katılımcıların %69,2'si 400 IU, %15,1'i 600 IU, %6,6'sı <1 yaş altı hastalarda 400 IU, >1 yaş üstü hastalarda 600 IU, %3,7'si Yaşa göre 400 ile 600 IU, %2,2'si 800 IU, %1,6'sı 1000 IU, %0,5'i Matüre hastalarda 400 IU, prematüre hastalarda 600 IU, %0,5'i Yaşa göre değişir cevabı vermişlerdir.
- "D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarında hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?" sorusuna katılımcıların %68,1'i Tedaviye yanıtızsızlık durumunda, %62,9'u Semptomatik ise (Rikets), %15,1'i Göndermeye ihtiyaç duymam, %13,3'ü D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml), %5,3'ü 3 Ayn altındaki hasta, %0,5'i D vitamini dirençli/bağımlı tip cevabı vermişlerdir.
- "Hastayı tekrar ne zaman değerlendirirsiniz?" sorusuna katılımcıların %57,3'ü 3 Ay sonra, %28,1'i 1 Ay sonra, %10,3'ü 6 Ay sonra, %2,2'si 1 Yıl sonra, %2,2'si Kontrole gerek yok cevabı vermişlerdir.
- "Fontaneli erken kapanan çocuklarda D vitamini profilaksisini kesmek gerekir mi?" sorusuna katılımcıların %90,2 hayır, %9,2 evet yanıtını vermiştir.

Bu alışma bazı kısıtlamalara sahiptir. Anket alışması şeklinde yapılan bir araştırma olduğundan dolayı, doktorların uygulamalarına yönelik yanıtlar gerçekte yapılan uygulamalardan ziyade doktorların kendi beyanlarını yansıtmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamıza katılan doktorların D vitamini takviyesi önerme sıklığı, seçim yanlılığı, hatırlama ve raporlama önyargıları her türlü ölçeğin sınırlılıkları arasındadır.

Katılım gönüllü olduğu için, leği tamamlama veya tamamlamama motivasyonları bilinmemektedir ve bu gönüllülük durumu katılımcı doktorların bakış açısını etkileyebilmektedir.



7. KAYNAKLAR

- [1] Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583–98.
- [2] Misra M. Drug and therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
- [3] IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to review dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.
- [4] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
- [5] Arundel P, Ahmed SF, Allgrove J, Bishop NJ, Burren CP, Jacobs B, et al. British Paediatric and adolescent bone Group’s position statement on vitamin D deficiency. *BMJ*. 2012;345:e8182.
- [6] Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, Chouraqui JP, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the committee on nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19(3):316–28.
- [7] Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the nutrition committee of the AEP. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(1):57. e1-8.

- [8] Federal Commission for Nutrition. Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Expert report of the FCN. Zurich: Federal Office for Public Health; 2012.
- [9] Nordic Council of Ministers, Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity, 5th ed., Norden, Copenhagen, Denmark, 2014.
- [10] German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):241–6.
- [11] German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(4):241–6.
- [12] Health Council of the Netherlands, Evaluation of the Dietary Reference Values for Vitamin D, Health Council of the Netherlands, The Hague, 2012 (publication no. 2012/15E).
- [13] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692–701.
- [14] Płudowski P, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4).
- [15] Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended vitamin D intake and management of low vitamin D status in adolescents: a position statement of the society for adolescent health and medicine. *J Adolesc Health.* 2013;52(6):801–3.
- [16] Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Thompson MJ, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in

- Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2013;198(3):142–3.
- [17] Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014;134(4):e1229–43.
- [18] Fukumoto S, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia--proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, *J Bone Miner Metab.* 2015;33(5):467–73.
- [19] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Vitamin D and health; 2016. p. 1–304. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report>. Erişim tarihi: 1 Mart 20232017.
- [20] European Food Safety Authority panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14(10):4547.
- [21] Haq A, Wimalawansa SJ, Pludowski P, Anouti FA. Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;175:4–11.
- [22] Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
- [23] Okazaki R, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the research program of intractable diseases. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(1):1–5.
- [24] Pettifor JM. Nutritional rickets: pathogenesis and prevention. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10(Suppl 2):347–53.

- [25] Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal north American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3215–24.
- [26] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477–501.
- [27] Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1244–50.
- [28] Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D-dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone.* 1995;17(6):513–6.
- [29] Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(2):206–10.
- [30] Cheng S, et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):485–92.
- [31] Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(6):531–7.
- [32] Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relationships among vitamin D levels, parathyroid hormone, and calcium

- absorption in young adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5576–81.
- [33] Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int.* 2005;16(1):109–13.
- [34] Weaver CM, McCabe LD, McCabe GP, Braun M, Martin BR, Dimeglio LA, Peacock M. Vitamin D status and calcium metabolism in adolescent black and white girls on a range of controlled calcium intakes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3907–14.
- [35] Hill KM, et al. An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr.* 2010;140(11):1983-8.
- [36] Hill TR, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents and its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland young Heart's project. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):695–700.
- [37] Maguire JL, Birken C, Thorpe KE, Sochett EB, Parkin PC. Parathyroid hormone as a functional indicator of vitamin D sufficiency in children. *JAMA Pediatr.* 2014;168(4):383–5.
- [38] Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1607–17.
- [39] Abrams SA, Hicks PD, Hawthorne KM. Higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in school-age children are inconsistently associated with increased calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2421–7.

- [40] Abrams SA, Hawthorne KM, Rogers SP, Hicks PD, Carpenter TO. Effects of ethnicity and vitamin D supplementation on vitamin D status and changes in bone mineral content in infants. *BMC Pediatr.* 2012;12:6.
- [41] Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and bone health in childhood and adolescence. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):140–50.
- [42] Fu Y, Hu Y, Qin Z, Zhao Y, Yang Z, Li Y, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D status with bone mineral density in 0-7 year old children. *Oncotarget.* 2016;7(49):80811–9.
- [43] Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C, Minisola S. Management of endocrine disease: value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):R59–69.
- [44] Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001 - 2004. *Pediatrics.* 2009;124(3):362–70.
- [45] Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA Jr. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics.* 2009;124(5):1404–10.
- [46] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–44.
- [47] Lippi G, Montagnana M, Targher G. Vitamin D deficiency among Italian children. *CMAJ.* 2007;177(12):1529–30.

- [48] Paller AS, Hawk JL, Honig P, Giam YC, Hoath S, Mack MC, Stamatias GN. New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics*. 2011;128(1):92–102.
- [49] við Streym S, Højskov CS, Møller UK, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Rejnmark L. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):107–14.
- [50] Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr*. 2015;174(5):565–76.
- [51] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
- [52] Bersamin A, Zidenberg-Cherr S, Stern JS, Luick BR. Nutrient intakes are associated with adherence to a traditional diet among Yup'ik Eskimos living in remote Alaska native communities: the CANHR study. *Int J Circumpolar Health*. 2007;66(1):62–70.
- [53] Società di Nutrizione Umana (SINU). LARN-Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia per la Popolazione Italiana; IV Revisione. Milano: SICS; 2014. p. 1–655.
- [54] Council on Environmental Health, Section on Dermatology, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):588–97.
- [55] Kovacs CS. Maternal vitamin D deficiency: Fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013:S1744-165X(13)00006-1.
- [56] Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):647–68.

- [57] Merewood A, Mehta SD, Grossman X, Chen TC, Mathieu J, Holick MF, Bauchner H. Vitamin D status among 4-month-old infants in New England: a prospective cohort study. *J Hum Lact.* 2012;28(2):159–66.
- [58] Wall CR, Grant CC, Jones I. Vitamin D status of exclusively breastfed infants aged 2-3 months. *Arch Dis Child.* 2013;98(3):176–9.
- [59] Meena P, Dabas A, Shah D, Malhotra RK, Madhu SV, Gupta P. Sunlight exposure and vitamin D status in breastfed infants. *Indian Pediatr.* 2017;54(2):105–11.
- [60] Kim MJ, Na B, No SJ, Han HS, Jeong EH, Lee W, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean breast-fed infants. *J Korean Med Sci.* 2010;25(1):83–9.
- [61] Madar AA, Klepp KI, Meyer HE. Effect of free vitamin D(2) drops on serum 25-hydroxyvitamin D in infants with immigrant origin: a cluster randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63(4):478–84.
- [62] Alonso A, Rodríguez J, Carvajal I, Prieto MA, Rodríguez RM, Pérez AM, et al. Prophylactic vitamin D in healthy infants: assessing the need. *Metabolism.* 2011;60(12):1719–25.
- [63] Saadi HF, Dawodu A, Afandi B, Zayed R, Benedict S, Nagelkerke N, Hollis BW. Effect of combined maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D status of exclusively breastfed infants. *Matern Child Nutr.* 2009;5(1):25–32.
- [64] Siafarikas A, Piazena H, Feister U, Bulsara MK, Meffert H, Hesse V. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child.* 2011;96(1):91–5.

- [65] Atas E, Karademir F, Ersen A, Meral C, Aydinöz S, Suleymanoglu S, et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants. *Eur J Pediatr*. 2013;172(8):1039–42.
- [66] Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143–53.
- [67] Holmlund-Suila E, Viljakainen H, Hytinantti T, Lamberg-Allardt C, Andersson S, Mäkitie O. High-dose vitamin d intervention in infants--effects on vitamin d status, calcium homeostasis, and bone strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4139–47.
- [68] Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose-response trial. *Pediatr Res*. 2014;76(2):177–83.
- [69] Onwuneme C, Diya B, Uduma O, McCarthy RA, Murphy N, Kilbane MT, et al. Correction of vitamin D deficiency in a cohort of newborn infants using daily 200 IU vitamin D supplementation. *Ir J Med Sci*. 2016;185(3):683–7.
- [70] Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, et al. Effect of different dosages of oral vitamin D supplementation on vitamin D status in healthy, breastfed infants: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(17):1785–92.
- [71] Gallo S, Phan A, Vanstone CA, Rodd C, Weiler HA. The change in plasma 25-hydroxyvitamin D did not differ between breast-fed infants that received a daily supplement of ergocalciferol or cholecalciferol for 3 months. *J Nutr*. 2013;143(2):148–53.
- [72] Critch JN, Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, birth to six months: an overview. *Paediatr Child Health*. 2013;18(4):206–7.

- [73] Critch JN, Canadian Paediatric Society; Nutrition and Gastroenterology Committee Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, six to 24 months: an overview. *Paediatr Child Health*. 2014;19(10):547–9.
- [74] Wood CL, Cheetham TD. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(1):43–5.
- [75] Public Health England. PHE publishes new advice on vitamin D. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/phe-publishes-new-advice-on-vitamin-d>. Erişim tarihi: 7 Mart 2023.
- [76] Schoenmakers I, et al. Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: a symposium to prioritise vitamin D on the global agenda. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:156–60.
- [77] Umaretiya PJ, Oberhelman SS, Cozine EW, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Maternal preferences for vitamin D supplementation in breastfed infants. *Ann Fam Med*. 2017;15(1):68–70.
- [78] Holick MF, Lim R, Dighe AS. Case records of the Massachusetts General Hospital. case 3-2009. A 9-month-old boy with seizures. *N Engl J Med*. 2009;360(4):398–407.
- [79] Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, MD DB, Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1132–41.
- [80] Harrison CM, Gibson AT. Osteopenia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(3):F272–5.

- [81] Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: an update on nutritional issues. *Ital J Pediatr.* 2009;35(1):20.
- [82] Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1676–83.
- [83] Taylor SN, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D needs of preterm infants. *NeoReviews.* 2009;10(12):e590–9.
- [84] Onwuneme C, Martin F, McCarthy R, Carroll A, Segurado R, Murphy J, et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–80. e1.
- [85] Agostoni C, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91.
- [86] Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2007;96(7):969–74.
- [87] Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF. Early postnatal calcium and phosphorus metabolism in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):398–403.
- [88] Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, Smith C, Akinbi HT. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F166–8.
- [89] McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, Uduma O, Murray BF, Brady JJ, et al. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. *Br J Nutr.* 2013;110(1):156–63.

- [90] Henriksen C, Helland IB, Rønnestad A, Grønn M, Iversen PO, Drevon CA. Fat-soluble vitamins in breast-fed preterm and term infants. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(6):756–62.
- [91] Hanson C, Armas L, Lyden E, Anderson-Berry A. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(12):1836–43.
- [92] Pinto K, Collins CT, Gibson RA, Andersen CC. Vitamin D in preterm infants: a prospective observational study. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(7):679–81.
- [93] Salle BL, Delvin E, Claris O, Hascoet JM, Levy E. Is it justifiable to administrate vitamin a, E and D for 6 months in the premature infants? *Arch Pediatr.* 2007;14(12):1408–12.
- [94] Alizadeh Taheri P, Sajjadian N, Beyrami B, Shariat M. Prophylactic effect of low dose vitamin D in osteopenia of prematurity: a clinical trial study. *Acta Med Iran.* 2014;52(9):671–4.
- [95] Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, Sievänen H, Koivisto AM, Ikonen RS, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80(3):F161–6.
- [96] Kislal FM, Dilmen U. Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxypyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int.* 2008;50(2):204–7.
- [97] Joung KE, Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Michael Z, Tabatabai P, et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Perinatol.* 2016;36(10):878–82.
- [98] Hanson C, Lyden E, Nelson A, Thoene M, Wagner J, Wu A, et al. Response of vitamin D binding protein and free vitamin D concentrations to vitamin D

supplementation in hospitalized premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(9–10):1107–14.

- [99] Hanson C, Jones G, Lyden E, Kaufmann M, Armas L, Anderson-Berry A. Vitamin D metabolism in the premature newborn: a randomized trial. *Clin Nutr.* 2016;35(4):835–41.
- [100] Cho SY, Park HK, Lee HJ. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):45.
- [101] Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:132–8. e1.
- [102] Mathur NB, Saini A, Mishra TK. Assessment of adequacy of supplementation of vitamin D in very low birth weight preterm neonates: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2016;62(6):429–35.
- [103] Tergestina M, Rebekah G, Job V, Simon A, Thomas N. A randomized double-blind controlled trial comparing two regimens of vitamin D supplementation in preterm neonates. *J Perinatol.* 2016;36(9):763–7.
- [104] Kołodziejczyk A, Borszewska-Kornacka MK. Monitored supplementation of vitamin D in preterm neonates--a primary report. *Dev Period Med.* 2015;19(3 Pt 1):313–8.
- [105] Brett NR, Lavery P, Agellon S, Vanstone CA, Maguire JL, Rauch F, Weiler HA. Dietary vitamin D dose-response in healthy children 2 to 8 y of age: a 12-wk randomized controlled trial using fortified foods. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):144–52.
- [106] Mortensen C, Damsgaard CT, Hauger H, Ritz C, Lanham-New SA, Smith TJ, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in white children

aged 4-8 y: a randomized, controlled, dose-response trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1310–7.

- [107] Smith TJ, Tripkovic L, Damsgaard CT, Mølgaard C, Ritz C, Wilson-Barnes SL, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in adolescents aged 14-18 y: a dose-response, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104.
- [108] Ganmaa D, Stuart JJ, Sumberzul N, Ninjin B, Giovannucci E, Kleinman K, et al. Vitamin D supplementation and growth in urban Mongol school children: results from two randomized clinical trials. *PLoS One.* 2017;12(5):e0175237.
- [109] Ferira AJ, Laing EM, Hausman DB, Hall DB, McCabe GP, Martin BR, et al. Vitamin D supplementation does not impact insulin resistance in black and white children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1710–8.
- [110] Abrams SA, et al. Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(1):217–23.
- [111] Putman MS, Pitts SA, Milliren CE, Feldman HA, Reinold K, Gordon CM. A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents. *J Adolesc Health.* 2013;52(5):592–8.
- [112] Lewis RD, Laing EM, Hill Gallant KM, Hall DB, McCabe GP, Hausman DB, et al. A randomized trial of vitamin D3 supplementation in children: dose-response effects on vitamin D metabolites and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4816–25.
- [113] Ghazi AA, Hosseinpanah F, M Ardakani E, Ghazi S, Hedayati M, Azizi F. Effects of different doses of oral cholecalciferol on serum 25(OH)D, PTH,

calcium and bone markers during fall and winter in schoolchildren. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(12):1415–22.

- [114] Kuchay MS, Jevalikar GS, Mithal A, Mishra SK, Dang N. Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):413–6.
- [115] Marwaha RK, Tandon N, Agarwal N, Puri S, Agarwal R, Singh S, Mani K. Impact of two regimens of vitamin D supplementation on calcium - vitamin D - PTH axis of schoolgirls of Delhi. *Indian Pediatr.* 2010;47(9):761–9.
- [116] Marwaha RK, Yenamandra VK, Ganie MA, Sethuraman G, Sreenivas V, Ramakrishnan L, et al. Efficacy of micellized vs. fat-soluble vitamin D3 supplementation in healthy school children from northern India. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(12):1373–7.
- [117] Carnes J, Quinn S, Nelson M, Jones G, Winzenberg T. Intermittent high-dose vitamin D corrects vitamin D deficiency in adolescents: a pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(4):530–2.
- [118] Tau C, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego. *Argentina J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):651–4.
- [119] Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692–701.
- [120] Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Asp Med.* 2008;29:453–61.

- [121] Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20:1807–20.
- [122] Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. *Lancet*. 2014;383(9929):1665–76.
- [123] Zhang M, Shen F, Petryk A, Tang J, Chen X, Sergi C. "English Disease": historical notes on rickets, the bone-lung link and child neglect issues. *Nutrients*. 2016;8(11):E722.
- [124] Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9917):597–8.
- [125] Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(2):84–98.
- [126] Vierucci F, Del Pistoia M, Randazzo E, Massart F, Federico G. The spectrum of vitamin D deficiency: description of a family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(7):478–84.
- [127] Allgrove J, Shaw NJ. A practical approach to vitamin D deficiency and rickets. *Endocr Dev*. 2015;28:119–33.
- [128] Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child*. 2001;84(6):501–3.
- [129] Shore RM, Chesney RW. Rickets: part II. *Pediatr Radiol*. 2013;43(2):152–72.
- [130] Bothra M, Gupta N, Jain V. Effect of intramuscular cholecalciferol megadose in children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(6):687–92.

- [131] Mondal K, et al. A randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600000 IU vitamin D in treatment of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2014;60(3):203–10.
- [132] Mittal H, Rai S, Shah D, Madhu SV, Mehrotra G, Malhotra RK, Gupta P. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2014;51(4):265–72.
- [133] McNally JD, Iliriani K, Pojsupap S, Sampson M, O’Hearn K, McIntyre L, et al. Rapid normalization of vitamin D levels: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(1):e152–66.
- [134] Harnot J, Verma S, Singhi S, Sankhyani N, Sachdeva N, Bharti B. Comparison of 300,000 and 600,000 IU oral vitamin-D bolus for vitamin-d deficiency in young children. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):111–6.
- [135] Frost HM, Schönau E. The “muscle-bone unit” in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):571–90.
- [136] Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, et al. Crucial role of vitamin D in the musculoskeletal system. *Nutrients*. 2016;8(6):E319.
- [137] Bhattoa HP, Konstantynowicz J, Laszcz N, Wojcik M, Pludowski P. Vitamin D: musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):363–71.
- [138] Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, et al. The determinants of peak bone mass. *J Pediatr*. 2017;180:261–9.
- [139] Wren TA, et al. Longitudinal tracking of dual-energy X-ray absorptiometry bone measures over 6 years in children and adolescents: persistence of low bone mass to maturity. *J Pediatr*. 2014;164(6):1280-5.

- [140] Savino F, Viola S, Tarasco V, Lupica MM, Castagno E, Oggero R, Miniero R. Bone mineral status in breast-fed infants: influence of vitamin D supplementation. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):335–9.
- [141] Savino F, Viola S, Benetti S, Ceratto S, Tarasco V, Lupica MM, Cordero di Montezemolo L. Quantitative ultrasound applied to metacarpal bone in infants. *PeerJ.* 2013;1:e141.
- [142] Bagnoli F, et al. Is vitamin D supplementation necessary in healthy full-term breastfed infants? A follow-up study of bone mineralization in healthy full-term infants with and without supplemental vitamin D. *Minerva Pediatr.* 2013;65(3):253–60.
- [143] Gallo S, Hazell T, Vanstone CA, Agellon S, Jones G, L'Abbé M, et al. Vitamin D supplementation in breastfed infants from Montréal, Canada: 25-hydroxyvitamin D and bone health effects from a follow-up study at 3 years of age. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):245.
- [144] Hazell TJ, Gallo S, Vanstone CA, Agellon S, Rodd C, Weiler HA. Vitamin D supplementation trial in infancy: body composition effects at 3 years of age in a prospective follow-up study from Montréal. *Pediatr Obes.* 2017;12(1):38–47.
- [145] Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):477–82.
- [146] Talwar SA, Swedler J, Yeh J, Pollack S, Aloia JF. Vitamin-D nutrition and bone mass in adolescent black girls. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(6):650–7.
- [147] Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):67–73.

- [148] Gawlik A, Gepstein V, Rozen N, Dahan A, Ben-Yosef D, Wildbaum G, et al. Duodenal expression of 25 hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase is higher in adolescents than in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):3668–75.
- [149] Cheung TF, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency among adolescents and its correlation with bone parameters using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2016;27(8):2477–88.
- [150] Välimäki VV, Alfthan H, Lehmuskallio E, Löyttyniemi E, Sahi T, Stenman UH, et al. Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):76–80.
- [151] Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. The relation between 25-hydroxyvitamin D with peak bone mineral density and body composition in healthy young adults. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(5–6):355–60.
- [152] Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, et al. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr.* 2004;92(1):159–68.
- [153] Cheng S, et al. Effects of calcium, dairy product, and vitamin D supplementation on bone mass accrual and body composition in 10-12 year old girls: a 2 year randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1115–26.
- [154] Weaver CM, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1281–386.
- [155] Breen ME, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Taylor RG, Isaacs CM, et al. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor-I, and bone mineral accrual during growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E89–98.

- [156] Mølgaard C, Larnkjaer A, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Michaelsen KF. Does vitamin D supplementation of healthy Danish Caucasian girls affect bone turnover and bone mineralization? *Bone*. 2010;46(2):432–9.
- [157] Khadilkar AV, Sayyad MG, Sanwalka NJ, Bhandari DR, Naik S, Khadilkar VV, Mughal MZ. Vitamin D supplementation and bone mass accrual in underprivileged adolescent Indian girls. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010;19(4):465–72.
- [158] Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, Mughal MZ. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4643–51.
- [159] Ghazal N, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, et al. Persistent effect of vitamin D supplementation on musculoskeletal parameters in adolescents one year after trial completion. *J Bone Miner Res*. 2016;31(7):1473–80.
- [160] Young BE, McNanley TJ, Cooper EM, McIntyre AW, Witter F, Harris ZL, O'Brien KO. Maternal vitamin D status and calcium intake interact to affect fetal skeletal growth in utero in pregnant adolescents. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1103–12.
- [161] Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, Yaqub MK, Harvey NC, Godfrey KM, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):E2070–7.
- [162] Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4):1749–57.
- [163] Viljakainen HT, Korhonen T, Hytinantti T, Laitinen EK, Andersson S, Mäkitie O, Lamberg-Allardt C. Maternal vitamin D status affects bone growth

in early childhood--a prospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):883–91.

- [164] Cooper C, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):393–402.
- [165] Reid IR. Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(5):376–7.
- [166] Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: a randomized placebo clinical trial. *Early Hum Dev.* 2016;103:61–8.
- [167] Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006;367(9504):36–43.
- [168] Sahoo SK, Katam KK, Das V, Agarwal A, Bhatia V. Maternal vitamin D supplementation in pregnancy and offspring outcomes: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(4):464–71.
- [169] Garcia AH, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations during fetal life and bone health in children aged 6 years: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):367–76.
- [170] Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9884):2176–83.

- [171] Zhu K, Whitehouse AJ, Hart PH, Kusel M, Mountain J, Lye S, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(5):1088–95.
- [172] Hatun S, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100:1195-9.
- [173] Ocak ve ark. Riketsli Olguların Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2011;9:75-78.
- [174] Hollis BW, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2011;26:234.
- [175] Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512-7.
- [176] Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, et al. Craniotables in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 1784-8.
- [177] Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG, Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006 ;174: 1273-7.
- [178] Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, cleve HJ, Maxwell LD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asisan Womwn : effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980 ; 280:751-4.
- [179] Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100:1195-1199.

- [180] <http://www.nationalacademies.org/hmd/> Erişim Tarihi: 11.05.2023.
- [181] Institute of Medicine (US) Committee to Review. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: Ross AC, Taylor CL, Ann L Yaktine, Del Valle HB (eds). Washington, DC: The National Academies Press, 2011;260-262.
- [182] Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;201:4.
- [183] Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D – Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması. Ankara, Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2011:81-86.
- [184] Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005;135:279–282.
- [185] Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrifion* 2002; 18:47–50.
- [186] Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D – Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları; 2011: 79–88.
- [187] Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 266–269.
- [188] Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26: 53–60.

- [189] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142–52.
- [190] Toprak GD, Hatun Ş. D Vitamini Yetersizliği ve D Vitamini Desteği Konusunda Pratisyen Hekimlerin Tutumları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004;13:16–18.
- [191] Karabulut SG, Hatun Ş, Bideci A, et al. Attitudes of pediatricians regarding prevention and treatment of vitamin D deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8: 368–371.
- [192] Costa-Fernandes N., Adodra A., Blair M., Kwong H. Awareness, knowledge and practice of Vitamin D deficiency amongst Health Care Professionals in Northwest London. *Arch. Dis. Child.* 2014;99:A25. doi: 10.1136/archdischild-2014-306237.60.
- [193] Saeed A.A., Eid M., Ahmed S., Abboud M., Sami B. Knowledge, attitude, and practice regarding Vitamin D deficiency among community pharmacists and prescribing doctors in Khartoum city, Sudan, 2020. *Matrix Sci. Pharma.* 2020;4:41–44.
- [194] Safdar O, Baajlan O, Alamri A, et al. Assessment of knowledge and awareness of vitamin D among physicians and students of healthcare in Jeddah, Saudi Arabia. *AMJ.* 2019;12:143–153.
- [195] Haney EM. Stadler D. Bliziotis MM. Vitamin D insufficiency in internal medicine residents. *Calcif. Tissue Int.* 2005;76:11–16.
- [196] Chodhary I. Mala T. Arif T. Prevalence of vitamin D deficiency among doctors in a tertiary care centre in north India. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2019;7:2362–2368.

- [197] Sowah D, Fan X, Dennett L, Hagtvedt R, Straube S. Vitamin D levels and deficiency with different occupations: A systematic review. *BMC Public Health* 2017;17:519.
- [198] Webb AR, Kazantzidis A, Kift RC, Farrar MD, Wilkinson J, Rhodes LE. Colour Counts: Sunlight and Skin Type as Drivers of Vitamin D Deficiency at UK Latitudes. *Nutrients* 2018;10:457.
- [199] 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>, Erişim Tarihi: 12 Mayıs 2023.
- [200] Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and nonskeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 2019;10(6):1082–1093.
- [201] Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011;54(2):99-119.
- [202] Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011;96(7):1911–1930.
- [203] Munns CF, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2016;101(2):394–415.
- [204] Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyeel JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002; 87: 111–113.

- [205] Wagas Ahmed Burney, Hafiz Abdul Moiz Fakih, Razia Iftikhar, Misbah Fakih, Asma Urooj. Knowledge of doctors working in Karachi about vitamin D deficiency. *Pak J Med Sci.* 2011;27:357-360.
- [206] Billie Bonevski, Afaf Girgis, Parker Magin, Greame Horton, Irena Brozek, Bruce Armstrong. Prescribing sunshine: a cross-sectional survey of 500 Australian general practitioners practices and attitudes about vitamin D. *Int. J. Cancer* 2012; 130: 2138-2145.
- [207] Kung AW, Lee KK. Knowledge of vitamin D and perceptions and attitudes toward sunlight among Chinese Middle-aged and elderly women: A population survey in Hong Kong. *BMC Public Health* 2006. 6:226.
- [208] Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46: 224-41.
- [209] Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Hulsey, TC. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2015;136(4):625-634.
- [210] Oberhelman SS, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: A randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013;88(12):1378-1387.
- [211] Thiele DK, Senti JL, Anderson CM. (2013). Maternal vitamin D supplementation to meet the needs of the breastfed infant: A systematic review. *Journal of Human Lactation*, 2013;29(2):163-170.
- [212] Umaretiya PJ, Oberhelman SS, Cozine EW, Maxson JA, Quigg SM, Thacher TD. Maternal preferences for vitamin D supplementation in breastfed infants. *Annals of Family Medicine*, 2017;15(1):68-70.

- [213] Watnick CS, Binns HJ, Greenberg RS. Improved vitamin D supplementation in hospitalized breastfed infants through electronic order modification and targeted provider education. *Hospital Pediatrics*, 2015;5(3):119-126.
- [214] Rosen CJ, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1146-1152.
- [215] Döneray H, Özkan B, Özkan A, Koşan C, Orbak Z, Karakelleoğlu C. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children. *Turk J Med Sci* 2009;39:1-4.
- [216] Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 2012;54:93-98.
- [217] Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D deficiency: A preferred method. *J Pediatr* 1994; 125: 487-90.
- [218] Kara B, Aydoğan M, Gedikbağ D, Erdönmez D, Taner H, Çizmecioğlu F, Hatun Ş. D vitamini trajedisi (İki Olgu Nedeniyle). VII. Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 9-11 Ekim 2002, Trabzon.
- [219] Demiral M, Sırmagül B, Kirel B. Endokrin polikliniğine başvuran çocuklarda D vitamini düzeyleri. *Güncel Pediatri*. 2016;14(2):60-6.
- [220] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080s-6s.
- [221] Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr*. 1994;59(2 Suppl):484S-90S; discussion 90S-91S.
- [222] Vitamin D supplementation in infants. URL:https://www.who.int/elena/titles/vitamind_infants/en. Erişim Tarihi: 16.05.2023.

- [223] Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
- [224] D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı (URL:<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/cocukergen-bp-liste/d-vitamini-eksikli%C4%9Fi-%C3%B6nleme-ve-kontrol-program%C4%B1.html>). Erişim Tarihi: 16.05.2023.
- [225] Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):Cd013046.
- [226] Mutlu GY, Kusdal Y, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of Vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011;2011(1):4.
- [227] Karabekiroğlu ve ark. Aile Hekimlerinin Sağlam Çocuk İzlemleri Konusundaki Bilgi Düzey ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *J Curr Pediatr* 2022;20:155-67.
- [228] Yılmaz T, Şencan İ, Yılmaz TE, Kasım İ, Kaya A, Kahveci R, et al. The assessment of knowledge levels and practices of family physicians practicing in family health centers in Ankara with regard to well child follow-up. *Ankara Medical Journal* 2018;18:312-6.
- [229] Yılmaz MŞ, Şahin MK. Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Sağlam Çocuk İzlemi Hakkındaki Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *OTSBD* 2021;6:216-23.
- [230] Tezel B. Bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi programı ve değerlendirilmesi. XII Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 2013; p.63-5.

8. EKLER

8.1 Anket Soruları

1. Lütfen yaşınızı giriniz:.....
2. Lütfen cinsiyetinizi seçiniz: A) Erkek B) Kadın
3. Meslekteki yılınızı yazınız:.....
4. Hangi hastalardan D vitamini düzeyi istersiniz?
 - A) Gelişim geriliği olan hastalar
 - B) Kronik hastalığı olan hastalar
 - C) Malabsorbsiyon ile ilişkili hastalıklar ve beslenme bozukluğu olanlar
 - D) Riskli coğrafyada yaşayanlar
 - E) Tüm vücudu örten giyim tarzı olanlar
 - F) Kronik ilaç kullanımı olan hastalar
5. D vitamini eksikliğinin tanısında hangi tetkiklere bakarsınız?
 - A) 25(OH)D Vitamini
 - B) Kalsiyum,Fosfor,Alp
 - C) Parathormon
 - D) El bilek grafisi
 - E) 1,25 (OH) D
6. Hangi değerde D vitamini yetersizliği düşünürsünüz?
 - A) <5 ng/ml B) <15 ng/ml C) <20 ng/ml D) <30 ng/ml E) <50 ng/ml
7. Hangi değerde D vitamin eksikliği düşünürsünüz?
 - A) <5 ng/ml B) <15 ng/ml C) <20 ng/ml D) <30 ng/ml E) <50 ng/ml
8. Ciltten D vitamin sentezi için en uygun güneşlenme saati ne zamandır?
 - A) 07:00-10:00 B) 10:00-15:00 C) 15:00-17:00
9. Tedavide hangi preparatı tercih edersiniz?
 - A) Damla B) Ampul C) Tablet D) D vitamini içeren multivitamin
10. D vitamini eksikliğinde nasıl tedavi verirsiniz?
 - A) Stoss tedavi (150000-300000 iü/gün)
 - B) 6 hafta süre ile 1000-2000 iü/gün
 - C) 6 hafta süre ile 2000-5000 iü/gün
 - D) 6 hafta süre ile haftada bir 50000 ünite

11. Hangi durumlarda parenteral tedavi tercih edersiniz?
- A) Kronik böbrek yetmezliği
 - B) Rikets
 - C) Kontrolde D vitamini yükselmeyen hasta
 - D) Emilim bozukluğu olan hasta
12. Hangi durumlarda yatarak D vitamin tedavisi verirsiniz?
- A) Semptom varsa
 - B) D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml)
 - C) Stoss tedavi verilecekse
 - D) Aile uyumu yoksa
 - E) <6 aylık hasta
13. Hangi hastalarda D vitamin profilaksisi önerirsiniz?
- A) <1 yaş hasta
 - B) Kronik hastalığı olanlar
 - C) Kronik ilaç kullanımı olanlar
 - D) Riskli coğrafyada yaşayanlar
 - E) Tüm vücudu örten giyim tarzı olanlar
14. Bebeklerde D vitamin profilaksisine ne zaman başlarsınız?
- A) Doğumu izleyen ilk günlerde
 - B) 2. haftanın sonunda
 - C) 4. haftanın sonunda
 - D) 3. ayda
 - E) Diğer.....
15. D vitamin profilaksisini hangi dozda öneriyorsunuz?
- A) 400 IU B) 600 IU C) 800 IU D) 1000 IU E) 1200 IU F) Diğer....
16. D vitamin düşüklüğünün hangi durumlarda hastayı ileri bir merkeze sevk edersiniz?
- A) Her hastayı
 - B) 3 ayın altındaki hasta
 - C) D vitamin düzeyi çok düşükse (<5 ng/ml)
 - D) Tedaviye yanıtızlık durumunda
 - E) Göndermeye ihtiyaç duymam
 - F) Semptomatik ise (Rikets)
 - G) Diğer...

17. Hastayı tekrar ne zaman değerlendirisiniz?

- A) Kontrole gerek yok
- B) 1 ay sonra
- C) 3 ay sonra
- D) 6 ay sonra
- E) 1 yıl sonra

18. Fontaneli erken kapanan çocuklarda D vitamini profilaksisini kesmek gerekir mi?

- A) Evet B) Hayır

19. D vitamini profilaksisini ne kadar süre öneriyorsunuz?.....

