

TC.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN KRANİOTABESİNİN
VİTAMİN D DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Makbule ERCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN

ZONGULDAK
2013

TC.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YENİDOĞAN KRANIOTABESİNİN
VİTAMİN D DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Makbule ERCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN

ZONGULDAK
2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Yenidoğan Kraniyotabesinin Vitamin D Düzeyi İle İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Makbule ERCAN

Tez Savunma Tarihi: 08 /11/2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACI

Üye

Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK
Üye

UYGUNDUR

20/01/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ olmak üzere, Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK, Yrd. Doç. Dr. İ. Etem PİŞKİN, Doç. Dr. Cumhur AYDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARACI'ya;

Tezimin her aşamasında bana yol gösteren, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN'e;

Tezimin laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. A. Görkem MUNGAN'a, üstün özverilerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Berrak GÜVEN, Doç. Dr. Murat CAN'a ve tüm Biyokimya Laboratuvarı çalışanları'na;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU ve öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. M. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Projemize destek veren Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na;

İhtisasım süresince acıyı tatlıyı birlikte paylaştığım çalışma arkadaşlarım, hemşire ve personel ekibine;

Hayatımın her aşamasında, her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda hissettiğim, beni sevgi ile büyütüp yetiştiren sevgili *annem*' e, *babam*' a ve canım *kardeşlerim*' e;

Hayattaki zorlukları beraber paylaştığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hayatımın anlamı, çok sevdiğim biricik *eşim*' e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Makbule ERCAN

ZONGULDAK, 2013

ÖZET

Ercan M. Yenidoğan Kraniotabesinin Vitamin D Düzeyi ile İlişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi: Zonguldak, 2013.

Amaç: Kraniotabes rikets, A hipervitaminozu, multiple skleroz gibi immun mediator hastalıklar, osteogenezis imperfekta, hidrosefali, konjenital sifiliz gibi birçok hastalıkla ilişkili olarak kafatası kemiklerinin yumuşamasıdır. Sağlıklı yenidoğanların %30 unda kraniyotabes saptanır ve bu genellikle 2-3.ayda kendiliğinden kaybolur. Bu yüzden sağlıklı yenidoğanlarda kraniyotabes fizyolojik kabul edilir ve tedavi edilmez. Hatta bu yenidoğanlarda ek tetkike gerek duyulmaz. Daha önce yapılan çalışmalarda sayı azlığı nedeniyle kraniyotabesli bebeği olan annelerin D vitamin düzeyleriyle kraniyotabessiz bebeği olan annelerin D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat intrauterin ya da yenidoğan döneminde görülen geçici Vitamin D eksikliğinin çocukluk döneminde tip 1 DM, astım, alt solunum yolu enfeksiyonları, hatta şizofreni ve rikets riskini arttırdığı bilinmektedir. Eğer D vitamini eksikliği daha uzun süre devam ederse, ileriki yaşlarda çok daha fazla sağlık problemine neden olabilir. Bu yüzden sağlıklı yenidoğanlardaki kraniyotabes intra uterin dönemde maruz kalınan vitamin D eksikliğinin en erken bulgusu ise perinatal vitamin D eksikliğinin yenidoğanların ileriki yaşamlarındaki etkileri tam olarak aydınlatılıncaya kadar bu yenidoğanların D vitamini ile tedavi edilmesi yerinde olacaktır. Bu çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniyotabesin gerçekten fizyolojik olup olmadığı, D vitamini eksikliği ile ilişkisi ve kraniyotabesi olan yenidoğanlarda tedavi gerekip gerekmediği araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan sağlıklı, term ve >2000gr olan 150 yenidoğan dahil edildi. Çalışmaya alınan yenidoğanlar postnatal taburculukları sırasında (1-3. Gün) kraniyotabesi olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldı. Bu yenidoğanların annelerinin 25(OH) vitamin D düzeylerine bakıldı. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların tümü 1 aylık olunca yenidoğan poliklinik kontrolüne çağrılarak kraniyotabes açısından tekrar değerlendirildi ve hepsinden serum Ca, P,

ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar ca/ kreatinin düzeyi gönderildi. Sonuçların anne yaşı, gebelik sayısı, doğum ağırlığı, doğum haftası ailenin yaşadığı yer, annenin eğitim durumu, sigara içme durumu, yenidoğanların beslenme şekilleri ile ilişkisi değerlendirildi. Araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 13, 0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Kraniotabes 45 yenidoğanda (%30), özellikle de kış aylarında doğanlarda yaz aylarında doğanlara göre daha fazla saptandı. Ayrıca kraniotabesi olan gruptaki bebeklerin doğum ağırlıkları normal gruba göre daha düşüktü ($p=0,002$). Bir aylıkken kraniotabesi olan yenidoğanlarda kraniotabesi olmayanlara göre PTH düzeyi daha yüksek saptanırken 2 grup arasında anne ve bebeklerin 25(OH) vitamin D düzeyleri açısından ilişki saptanmadı. Kraniotabesi olan yenidoğanların annelerinin %6,6'sında serum 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml iken kraniotabesi olmayan annelerin sadece %0,95'inde 25(OH) vitamin D <10 ng/ml idi. Annelerin %96'sında D vitamini eksikliği ya da yetersizliği gözlenirken yenidoğanların %90'ında D vitamini düzeyleri normal sınırlarda idi. Kraniotabes ile beslenme şekli arasında ilişki gözlenmezken sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. Yenidoğanların %95,3'ü 400 IU D vitamini desteği alırken, sadece %7'si D vitamini desteği almıyordu. Kraniotabes ile D vitamini desteği alan ve almayan yenidoğanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Yenidoğan kraniotabesinin maternal D vitamini eksikliği ile ilişkisi net olmamakla birlikte bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızın sonuçları maternal vitamin D eksikliğinin ülkemizde hâlâ önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bu nedenle maternal vitamin D eksikliğini önlemeye yönelik tedbirlerin güçlendirilerek yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan; kraniotabes; vitamin D eksikliği.

ABSTRACT

Ercan M. Relationship Between Newborn Craniotabes and Vitamin D Deficiency, Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics Thesis: Zonguldak, 2013.

AIM: Craniotabes is a softening of skull bones that is known to be associated with a variety of pathological conditions, including rickets, hypervitaminosis A, osteogenesis imperfecta, hydrocephalus, or congenital syphilis. On the other hand, craniotabes in otherwise normal newborns has largely been regarded as a physiological condition without the need for treatment. The condition is found in a considerable percentage of otherwise normal neonates, up to 30%, and is usually self-limited, healing within 2–3 months. Previous small-scale studies failed to show lower serum 25-OH vitamin D (25-OHD) in mothers of newborns with craniotabes as compared with that of mothers of newborns without craniotabes but there is now compelling evidence that transient vitamin D deficiency *in utero* or in infancy could lead to an increased risk of childhood type 1 diabetes or decreased bone mass later in life. Increased risks are also suggested for other disorders such as childhood asthma, lower respiratory tract infections in infancy, or even schizophrenia and rickets. If craniotabes in normal neonates reflects mild vitamin D deficiency *in utero*, and if the condition persists longer in infancy, it might lead to a variety of health problems later in life. Until the whole picture of perinatal vitamin D deficiency is elucidated, for safety, we suggest treating breast-fed infants with craniotabes with vitamin D. Our aim in this study was to investigate whether craniotabes in otherwise healthy newborns is really physiological and its relationship between vitamin D deficiency and whether it requires treatment or not.

Method: 150 healthy, term newborns; being >2000gr and born at Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine Hospital between April 2012 and April 2013 were taken to this study. During postnatal discharge (1-3. Day) newborns taken to this study were divided into two groups: newborns with craniotabes and newborns without craniotabes. 25(OH) vitamin D levels of all mothers of newborns were studied. At 1 month polyclinic controls, all infants were re-evaluated for craniotabes and serum Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D and urine calcium, urine creatinine

samples were taken from all infants. Relationship between results and maternal age, number of pregnancies, birth weight, gestational age, the family residence, mother's education level, smoking status, feeding patterns of newborns were assessed. SPSS 13, 0 package program was used to assess the data obtained from the research.

Findings: Craniotabes was present in 45 (%30) neonates, and seasonal variations, highest in winter and lowest in summer. In craniotabes group, birth weight was significantly lower than normal group ($p=0,002$). At 1 month, infants with craniotabes had significantly higher serum PTH compared with normal neonates, but there was no relationship between craniotabes and 25(OH) vitamin D status of mother at birth and of newborn at 1 month. Of mothers of infants with craniotabes, %6,6 showed serum 25(OH) vitamin D less than 10 ng/ml, whereas only %0,95 of mothers of normal infants showed serum 25(OH) vitamin D less than 10 ng/ml. Vitamin D deficiency or insufficiency was observed in 96% of mothers but in 90% of newborns vitamin D levels were within normal limits. When separately analyzed according to the method of feeding, breast-fed infants showed significantly lower serum 25 (OH) vitamin D than formula/mixed-fed infants, but there was no relationship between craniotabes and the method of feeding. In our study, %95,3 of newborns took 400 IU vitamin D supplement while only %7 did not. There was no significant difference between craniotabes and vitamin D supplementation.

Conclusion: The relationship between newborn craniotabes and maternal vitamin D deficiency is not clear but it is clear that much more studies must be done in this regard. Results of our study also show that maternal vitamin D deficiency is still a major problem in our country. Therefore, strengthening of measures to prevent maternal vitamin D deficiency should be extended.

Key Words: Newborn; craniotabes; vitamin D deficiency

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
TABLO DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. D vitamininin Yapısı, Kaynağı ve Eksikliğinin Nedenleri	4
2.1.3. D Vitamini Metabolizması.....	9
2.1.4. D Vitamini Fizyolojisi.....	10
2.1.5. D Vitamini Reseptörleri	12
2.1.6. D Vitamini Fonksiyonları ve Eksikliği ile İlişkili Hastalıklar	15
2.1.7. D vitamini İhtiyaçları	33
2.1.8. Perinatal D vitamini eksikliği.....	34
2.1.9. D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi	36
2.1.10. Ülkemizde D vitamini yetersizliği ve ücretsiz D vitamini destek programı.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri.....	39
3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	39
3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	39
3.2. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması	40
3.2.1. Serum ve İdrar Ca Düzeyi.....	40
3.2.2. Serum P Düzeyi	41
3.2.3. Serum ALP Düzeyi	41
3.2.4. Serum PTH Düzeyi	41

3.2.5. Serum 25(OH) vitamin D Düzeyi	41
3.2.6. İdrar Kreatinin Düzeyi	41
3.3. Verilerin Toplanması ve İstatiksel Analiz.....	42
3.4. Etik Onay ve Proje Desteği	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	69
7. ÖNERİLER	71
8. KAYNAKLAR	73
9. EKLER.....	96
Ek 1: Etik Kurul Kararı	96
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	97
Ek 3: Takip Formu	99

KISALTMALAR DİZİNİ

aa	: Aminoasit
Ca	: Kalsiyum
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DM	: Diyabetes mellitus
Vitamin D2	: Ergokalsiferol
Vitamin D3	: Kolekalsiferol
FGF	: Fibroblast growth factor
IL	: İnterlökin
INF-γ	: İnterferon-gama
IOM	: Institute of Medicine
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
L	: Litre
MED	: Minimal eritemal doz
MS	: Multiple skleroz
ml	: Mililitre
ng	: nanogram
P	: Fosfor
pg	: picogram
PTH	: Parathormon
PTHrP	: PTH related peptid
RA	: Romatoid artrit
RANK	: Reseptör activator nucleus factor-Kb
RFLP	: Restriction Fragment Length Polymorphism
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör-alfa
VDR	: Vitamin D Reseptörü
U	: Ünite
UVB	: Ultraviyole B
ZA	: Zenith açısı
25(OH)	: 25 hidroksi
1,25(OH)₂	: 1,25 dihidroksi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol	3
Şekil 2: Ciltte D Vitamini Sentezi	6
Şekil 3: D Vitamini Kaynakları ve D Vitaminin Vücuttaki Temel İşlevleri	11
Şekil 4: D Vitaminin Sentezlenme ve Metabolizması ile Ca, P ve Kemik Üzerine Etkileri.....	12
Şekil 5: Vitamin D Reseptörünün Yapısı.	13
Şekil 6: Polimorfizm bölgeleri.	14
Şekil 7: D vitamini metabolizması ve rikets.....	20
Şekil 8: Raşitizmlı Bir Bebeğin El bileği Grafisi	22
Şekil 9: Raşitizmde Bacaklarda Deformite ve Metafiz düzensizlikleri.....	22
Şekil 10: Bebeklerin cinsiyet dağılımı	43
Şekil 11: Kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğanların doğum ağırlıkları	44
Şekil 12: Kraniotabesin aylara göre dağılımı	44
Şekil 13: Bebeklerin beslenme şekillerine göre D vitamini düzeyi	52

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: D Vitamini Kaynakları	7
Tablo 2: D Vitamini Eksikliği Nedenleri	8
Tablo 3: 1,25(OH) vitamin D hedef hücreleri	14
Tablo 4: Rikets tipleri ve prezentasyon şekilleri	18
Tablo 5: Rikets bulguları	19
Tablo 6: Nutrisyonel rikets evresine göre biyokimyasal bulgular.....	20
Tablo 7: Vitamin D bağımlı rikets tip1 ve tip 2'nin klinik ve laboratuvar özellikleri.....	21
Tablo 8: 25(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamin durumu	36
Tablo 9: 2011 IOM Önerileri.....	37
Tablo 10: Kraniotabesin cinsiyete göre dağılımı.....	43
Tablo 11: Yenidoğanların gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları	44
Tablo 12: Kraniotabes mevsim ilişkisi	45
Tablo 13: Kraniotabes ile bazı perinatal anne faktörleri arasındaki ilişki	46
Tablo 14: Kraniotabes ile anne yaşı ve gebelik sayısı arasındaki ilişki	46
Tablo 15: Annenin D vitamini ve Ca desteğinin kraniotabes ile ilişkisi	47
Tablo 16: Anne 25(OH) vitamin D düzeyi ve Ca-D vit alma süresi	47
Tablo 17: Annenin D vitamin ve Ca desteği ile anne 25(OH) vitamin D ve bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.....	48
Tablo 18: Annelerin ortalama güneşlenme süresi	48
Tablo 19: 1 Aylık yenidoğanların kraniotabes açısından cinsiyet dağılımı	49
Tablo 20: Bir aylık iken saptanan kraniotabesin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisi.....	49
Tablo 21: Bebeklerin beslenme durumları ve D vit desteği	50
Tablo 22: 1 aylıktan saptanan kraniotabes ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.....	50
Tablo 23: Doğumdan hemen sonra saptanan kraniotabes ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki	51

Tablo 24:	Bebeklerin beslenme şekilleri ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki	51
Tablo 25:	Annenin giyim tarzı ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.	52
Tablo 26:	Annenin yaşadığı yer ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 27:	Anne yaşadığı yer ile D vitamini arasındaki ilişki	53
Tablo 28:	Yenidoğan Vitamin D düzeyleri ile kraniotabes arasındaki ilişki.....	53
Tablo 29:	Maternal 25(OH)D düzeyleri ile kraniotabes arasındaki ilişki.	54
Tablo 30:	Bazı biyokimyasal parametrelerinin mevsimlerle ilişkisi	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kraniotabes; multiple skleroz gibi immun mediator hastalıklar, rikets, A hipervitaminozu, osteogenezis imperfekta, hidrosefali, konjenital sifiliz gibi birçok hastalıkla ilişkili olarak kafatası kemiklerinin yumuşamasıdır. Fakat sağlıklı yenidoğanlarda kraniotabes fizyolojik kabul edilir ve tedavi edilmez. Hatta bu yenidoğanlarda ek tetkike gerek duyulmaz. Sağlıklı yenidoğanların %30unda kraniotabes saptanır ve bu genellikle 2-3.ayda kendiliğinden kaybolur (1,2). Daha önce yapılan çalışmalarda sayı azlığı nedeniyle kraniotabesli bebeği olan annelerin D vitamini düzeyleriyle kraniotabessiz bebeği olan annelerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3). Şu an, yenidoğanlarda görülen ve fizyolojik kabul edilen kraniotabesin kalsiyum metabolizmasındaki önemsiz değişikliklere ya da başın erken angajmanı nedeniyle fizyolojik sıkışmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak adlandırılmaktadır. Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak, son 20 - 25 yılda yapılan çalışmalar bize bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (4, 5, 6, 7). Bu nedenlerle en uygun kemik sağlığı ve diğer kronik hastalıklardan korunmak için, D vitamininin normal değerlerde olması gerekliliği daha da önem kazanmıştır (8).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikte ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinin iskelet sistemi dışında birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırladığı bildirilmiştir (9, 10). Yine yapılan çalışmalarda erken gestasyonel D vitamini eksikliğinin preeklampsi ve yenidoğanda düşük D vitamini düzeyi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (11, 12). Ayrıca düşük doğum ağırlığı görülme sıklığının diyetinde önerilen dozda kalsiyum ve D vitamini alan annelerin bebeklerinde daha az olduğu (13), gebeliği sırasında annelerin D vitamini alımı ile hayatın ilk yılında bebeklerinde ortaya çıkan "wheezing" arasında ters ilişki olduğu

saptanmıştır (14). Bu durum maternal D vitamini eksikliğinin önemini artırmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda maternal D vitamini yetersizliğinin %80 lerde olduğu bildirilmektedir (15).

Intrauterin ya da infant döneminde maruz kalınan geçici D vitamini eksikliğinin çocukluk çağında tip 1 diyabetes mellitus (DM) ya da ileriki yaşlarda kemik kütesinin azalmasına neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (10,16). Ayrıca çocukluk çağı astımı (17), infantlarda alt solunum yolu enfeksiyonları (18) hatta şizofreni (19) için artmış risk söz konusudur. Bu yüzden eğer sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniotabes intrauterin maruz kalınan D vitamini eksikliğinin göstergesi ise ve bu durum çocukluk döneminde de sebat ederse, ileriki yaşlarda çok daha fazla sağlık problemine neden olabilir. Bu yüzden sağlıklı yenidoğanlardaki kraniyotabes intra uterin dönemde maruz kalınan D vitamini eksikliğinin en erken bulgusu ise perinatal D vitamini eksikliğinin yenidoğanların ileriki yaşamlarındaki etkileri tam olarak aydınlatılıncaya kadar bu yenidoğanların D vitamini ile tedavi edilmesi yerinde olacaktır.

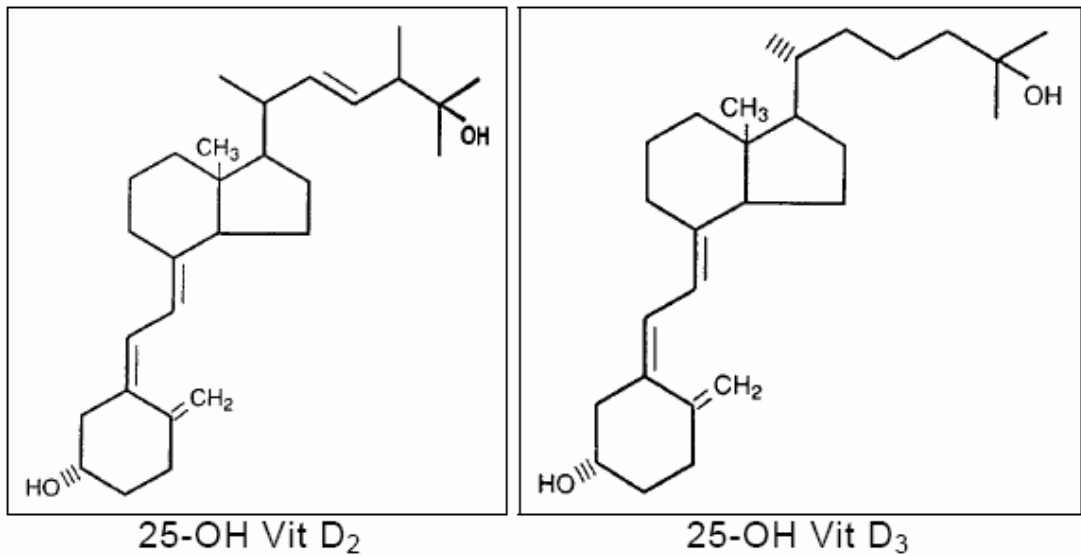
Bu çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniyotabesin gerçekten fizyolojik olup olmadığı, D vitamini eksikliği ile ilişkisi ve kraniyotabesi olan yenidoğanlarda tedavi gerekip gerekmediği araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

2.1.1. Tanım

D vitamini terimi, hem bitkisel kaynaklı Vitamin D2 (ergokalsiferol), hem de hayvan kaynaklı olan ve ultraviyole ışınlarının etkisiyle cilt altı dokudan endojen olarak sentezlenebilen Vitamin D3 (kolekalsiferol) için kullanılır. Antiraşitik steroller olarak da adlandırılan D vitamini, kolesterole yapıcı benzerlik gösterir (20). Vitamin D2 ve D3 besinlerin vitamin içeriğinin zenginleştirilmesinde kullanılan aktif D vitamini öncül metabolitleridir (Şekil 1) (21). İnsanlarda D vitamini'nin her iki formunun da etki potansiyeli eşittir (22,23,24). D2 vitamini, yapısal olarak 22,23. karbonlarında çift bağ ve 24-metil grubunun olması ile D3 vitamininden ayrılır. Vitamin D3, deride oluşumu dışında sentetik olarak elde edilebilmektedir. Vitamin D2, bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D2, Vitamin D3 göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir (20,25).



Şekil 1: Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol (21).

2.1.2. D vitamininin Yapısı, Kaynağı ve Eksikliğinin Nedenleri

D vitamini yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır (26). Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (27).

İlk kez 1919-1920’lerde D vitamini, vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada gözlemlemiştir (28). Goldblatt ve Soames 1923 ‘de, deride D vitamininin bir öncül metaboliti olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen D vitamininin üretildiğini saptamışlardır (29). Hess ve arkadaşları ise riketsin sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde önlendiğini gözlemlemiştir (30). 1930’da Windous ve arkadaşları yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile Vitamin D2 ve Vitamin D3’e dönüştüğünü saptamışlardır (31).

İnsanlar için ana kaynak deride ultraviyole B (UVB) radyasyonun (290-310 nm dalga boyunda) etkisiyle dermis ve epidermisde kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7-dehidrokolesterolden sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D3)’tür (32) (Şekil 2). Bu yüzden D vitamini sentezinde güneş ışığı temel kaynaktır. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı(ZA)), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder (33). Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda ZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batış veya doğuş pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan gelerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar ZA’sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemde bulunurken, geniş ZA ise kışın, erken öğleden evvel, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır (34,35). D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi

ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir (34). Özellikle ilkbahar, yaz ve sonbahar aylarında gündüz saat 10:00 ile 15:00 arasında cildin direkt güneş ışınlarına maruz kalması sonucu ciltte vitamin D3 sentezi gerçekleşir. Deniz kıyafeti giyen bir erişkinin bir minimal eritemal doz (MED) UV radyasyona maruz kalması sonrası ciltte sentezlenen D vitamini miktarı oral olarak alınan 10 000-25 000 IU D vitaminine eş değerdir ve dolaşımda kalma süresi eksojen olarak alınanın iki katı kadardır. Kapalı giyim tarzı da yine UV ışınlarının cilde ulaşmasını engellemek yoluyla D vitamini seviyelerinin düşük olmasına yol açar(36). 7-dehidrokolesterol UVB ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışınları D vitaminini parçalayarak inaktif fotoizomerlerine (lumisterol, takisterol) dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklar (37).

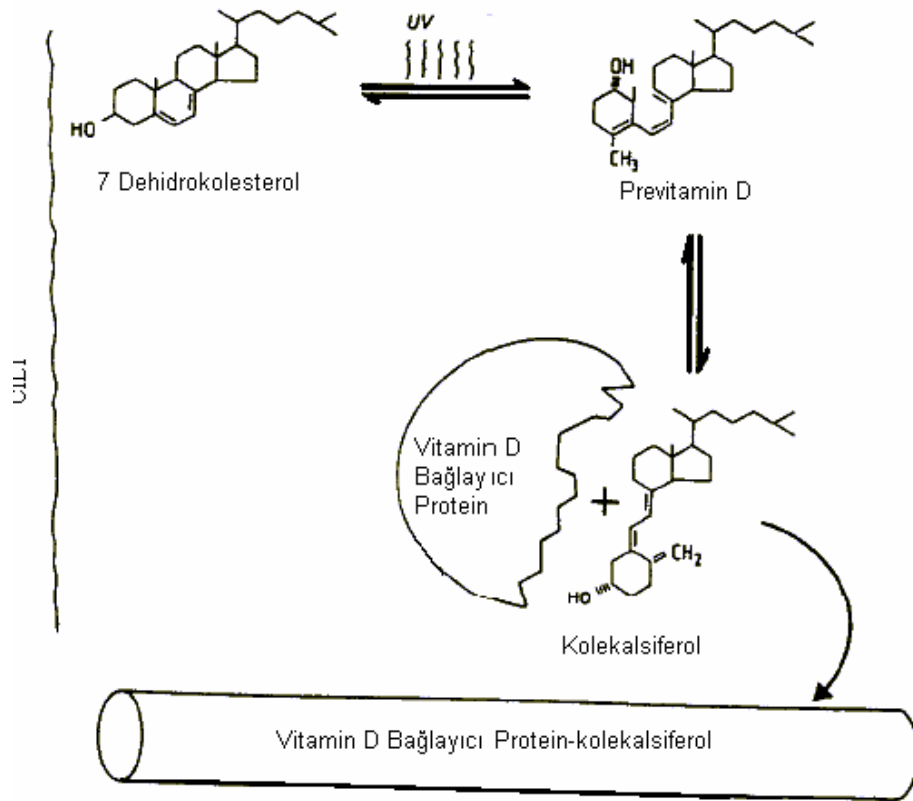
Güneşlenmeye bağlı deriden optimal D vitamini sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutları ve güneşlenme süresi de önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm^2 başına 18-20 mJ UVB ışını gereklidir (38). Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Deri pigmenti melanin pro vitamin D3'le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (39,40).

Yaşlanmada da epidermiste D vitamini prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (41,42).

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi nedeniyle morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (43,44).

Deride sentezlenme dışında D vitamini az miktarda bazı doğal hayvansal kaynaklarla D3 formunda ve ihmal edilebilecek kadar da bitkisel kaynaklarla D2 formunda vücuda alınabilir. Vitamin D2 ve D3'ün metabolizmaları benzerdir. Ancak

literatürde vitamin D₃'ün D₂'ye göre kan 25 OH vitamin D seviyelerini yükseltmede ve idame ettirmede %87 daha potent olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (45). Diyetle D vitamini en fazla balık somon, uskumru gibi bazı yağlı balıklar, doğu Asya'da yetişen bir tür mantar ve yumurta sarısında bulunmaktadır (Tablo 1)(46). Ayrıca Amerika ve Kanada ile bazı Avrupa ülkelerinde süt, yoğurt, peynir, bazı tahıllar, bazı ekmek çeşitleri ve portakal suları D vitamini ile zenginleştirilmiş olarak satılmaktadır (46,47,48). Ancak hiçbir gıda maddesi günlük D vitaminini karşılayacak kadar D vitamini içermez (39,40). Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (49). Maternal D vitamin eksikliği ve prematürite de bebekte D vitamini eksikliği için risk faktörüdür. Çünkü D vitamini anneden bebeğe plasenta yoluyla özellikle 3. trimesterde geçer (50). D vitamini eksikliği özellikle koyu tenli, yüksek rakımda yaşayan ve kış gebeliği geçiren hamile annelerde izlenmektedir (51,52).



Şekil 2: Ciltte D Vitamini Sentezi (46).

Tablo 1: D Vitamini Kaynakları (46)

KAYNAK	D VİTAMİNİ
Balık Yağı	400-1000 IU/çay kaşığı (D3)
Somon (doğal)	600-1000 IU/100 gr (D3)
Somon (kültür)	100-250 IU/100 gr (D3)
Somon (konserve)	300-600 IU/100 gr (D3)
Sardalye (konserve)	300 IU/100 gr (D3)
Uskumru (konserve)	250 IU/100 gr (D3)
Ton balığı	236 IU/100 gr (D3)
Shitake mantarı (taze)	100 IU/100 gr (D2)
Shitake mantarı (kurutulmuş)	1600 IU/100 gr (D2)
Yumurta sarısı	20 IU/adet (D3/2)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon (mayo ile)	20000 IU/1 MED (D3)
Güneş ışığı/UV-B radyasyon (kollar-bacaklar)	6000 IU/1 MED (D3)

Oral yolla alınmış olan D vitamininin barsaklardan emilimini engelleyen Crohn, Whipple, çöliak hastalıkları ve kistik fibrozis gibi malabzorpsiyonla giden durumlar, ayrıca karaciğer ve böbreklerdeki hidroksilasyon reaksiyonlarının bozulduğu hepatik ve renal yetmezlikler de D vitamini eksikliği sebebi olabilir (53).

Ayrıca bazı antiepileptikler, glukokortikoidler, Rifampin ve İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ajanlar da eksikliğe yol açabilir (53). D vitamini eksikliğinin nedenleri tablo 2 (54)' te özetlenmiştir.

Diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyona taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan vitamin D2 veya vitamin D3 yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır (55).

Tablo 2: D Vitamini Eksikliği Nedenleri (54)

Deride sentezin azalması	Koyu tenli kişiler Deri grefti uygulananlar 70 yaşı üstündeki kişiler Güneşe az maruz kalma
Biyoyararlanımın azalması	Obezite Malabsorbsiyon Yağ malabsorbsiyonu Kistik fibrozis Çölyak hastalığı Whipple hastalığı Crohn hastalığı
Katabolizmanın artıran ilaçlar	Antikonvulzan ilaçlar Glukokortikoidler
25(OH)D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25(OH)D atılımının artması	Nefrotik sendrom
1,25(OH)₂D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği Hiperfosfatemî
Genetik hastalıklar	Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 1: 1 alfa hidroksilaz geninde mutasyon CYP27B1 vardır. Vitamin D yapımı olmaz. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 2: Vitamin D yapımı azalmıştır. Vitamin D Bağımlı Rikets Tip 3: 1,25(OH) ₂ D yapımı artmıştır, yanıt az veya yoktur. Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets: Fibroblast Growth Faktör 23 geninde mutasyon sonucu 1 alfa hidroksilaz aktivitesi azalır. X linked hipofosfatemik rikets
Tümör nedenli osteomalazi	Tümörün Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF23) salgılaması
Granulomatoz hastalıklar	Sarkoidoz Tuberkuloz Bazı lenfomalar Makrofajlarda 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin artması
Hipertiroidizm	
Anne sütü ile beslenen infantlar	

2.1.3. D Vitamini Metabolizması

Deride yapılan veya diyetle alınan vitamin D2 ve vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini bir α -1 globulin olan DBP ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki, karaciğer mikrozomal P450 sisteminde, 25-alfa-hidroksilaz enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH) vitamin D] dönüşmektedir. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. 25-alfa-hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bez, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde %10'u diğer dokularda gerçekleşir. Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25(OH) vitamin D olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile bir denge halindedir. 25(OH) vitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. Bu nedenledir ki vücuttaki D vitamini durumu hakkında bilgi veren en iyi parametredir. Ancak D vitaminin aktif formuna dönebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz (1 α -OHase; veya CYP27B1) ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂ vitamin D] dönüştürülmesi gerekmektedir. 1,25(OH)₂ vitamin D ise aktif D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25(OH) vitamin D'nin, 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüştürebildiği gösterilmiştir. 1 alfa hidroksilaz enzimi D vitamini sentezinde anahtar enzimdir (37,56,57). 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor ve fibroblast growth factor- 23 (FGF- 23) rol oynar.

1-PTH, D vitamin düzeyini arttırmaktadır.

2-Serum kalsiyum düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır.

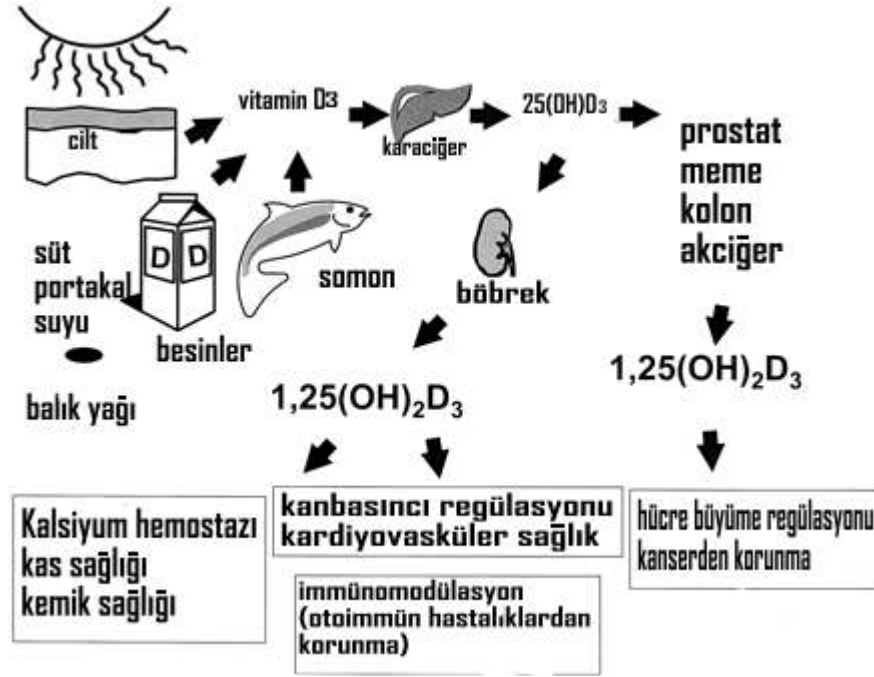
3-Serum fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini düzeyi artmaktadır.

4-FGF- 23 D vitamini sentezini azaltmaktadır. FGF-23 kemikten salgılanmakta, böbrek ve ince barsak hücrelerinde sodyum – fosfat (Na-PO₄) kotransportuna neden olmaktadır. FGF-23 1,25(OH)₂ vitamin D yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂ vitamin D'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (39,40).

1,25(OH)₂ vitamin D üretimini arttıran diğer faktörler östrojen, prolaktin ve büyüme hormonudur. CYP27B1 geni bu enzimi sentezler ve 12q13 kromozom bölgesinde bulunur. Bu genin mutasyonları “Vitamin D bağımlı rikets tip 1”den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂ vitamin D günde 1mcg kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. 3- 6 saat plazma yarılanma süresi vardır (49,58).

2.1.4. D Vitamini Fizyolojisi

Sentezlenen aktif D vitamini, kanda DBP ile taşınır ve target organlarda Vitamin D Reseptörlerine (VDR) bağlanarak etkilerini gösterir. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, dolaşımda bulunan D vitamini ve metabolitlerinin 20 katıdır. Genelde DBP’ nin %5’i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekildedir. 25(OH) vitamin D veya 1,25(OH)₂ vitamin D’nin total miktarının yalnız %1’inin dolaşımda serbest bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (59). En iyi bilinen target organlar olan böbrek, barsaklar ve kemiğe ilaveten son yıllarda yapılan çalışmalarla iskelet kası, düz kas, kalp kası, tiroid ve paratiroid bezleri, beyin, akciğer, karaciğer, kolon, prostat, deri, gonad ve immün sistem hücrelerinde; dolasımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de VDR gösterilmiştir (Şekil 3)(53). VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂ vitamin D üretirler (60,61)). VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesi grubundadır. VDR’lerin DNA bağlayıcı bölgesi, hormon bağlayıcı kısmı ve N-terminal bölgesi bulunmaktadır. İnsan VDR geni 12q13-14 kromozomunda lokalize ve 427 aminoasitten oluşan 50 kD’luk bir proteindir. VDR, dokularda hücre membranlarında bulunduğu gibi ayrıca nücleusta da bulunmaktadır. Hücre membranında bulunan VDR üzerinden non-genomik hızlı etkiler açığa çıkarken, nücleusta bulunan VDR üzerinden de de-novo protein sentezi yoluyla yavaş etkiler oluşmaktadır (62). Son yıllarda yapılan çalışmalarda genomik ve non-genomik yolların benzersiz bir entegrasyon gösterdiği ve non-genomik yolların genomik etkilerin ortaya çıkmasında görev alan sinyalizasyon yollarının yapımında rol aldığı gösterilmiştir (63).



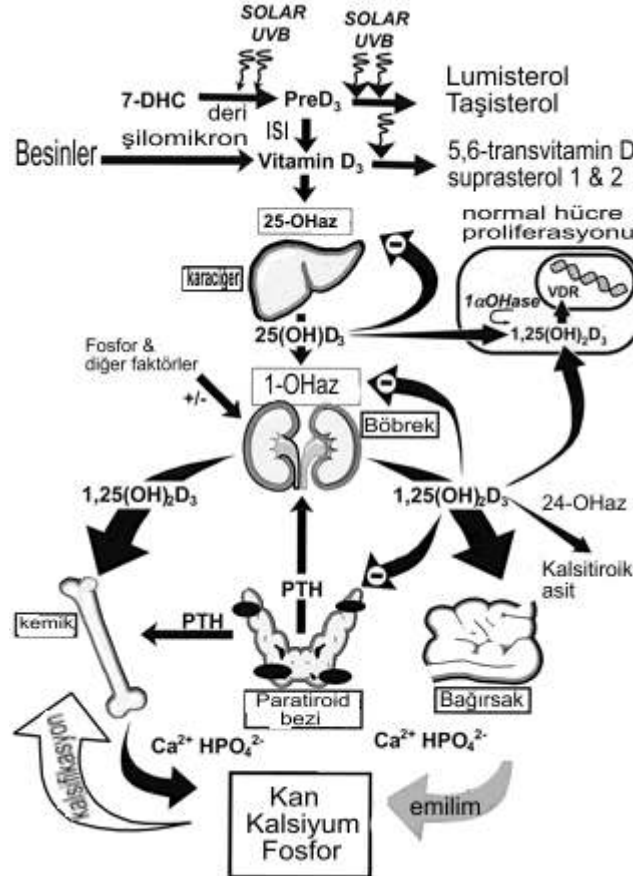
Şekil 3: D Vitamini Kaynakları ve D Vitaminin Vücuttaki Temel İşlevleri (53).

1,25(OH)₂ vitamin D barsaktan kalsiyum(Ca) ve fosfor(P) alımını (absorbsiyonunu) ve böbreklerde ise kalsiyumun geri emilimini arttırmaktadır (Şekil 4) (53).

D vitaminin aktif formu (1,25 (OH)₂ vitamin D) kalsiyum metabolizmasını düzenlerken ek olarak birçok fonksiyonu vardır. İmmun cevabın düzenlenmesinde, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde ve bu durumlarla ilişkili birçok hastalıkta (osteoartirit, diabet, kanser, kardiovasküler hastalıklar, tuberküloz) doğrudan ilişkilidir (64).

D vitamini hem karaciğer hem de böbrekte bulunan 24 hidroksilasyon ile katabolize olur. 24,25 (OH)₂ vitamin D daha polardır ve hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25(OH)₂ vitamin D 24-hidroksilasyonla (24-hidroksilaz (24-OH₂) enzimi ile) “calcitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır. 24-OH₂ enzimi D vitamininin hedef dokularında bulunur ve 1,25(OH)₂ vitamin D tarafından regüle edilir. 1,25(OH)₂ vitamin D, 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırmakta böylece 1,25(OH)₂ vitamin D inaktif formuna çevrilmekte ve safraya atılmasını sağlamaktadır (65).

25(OH) vitamin D plazmada yeterli seviyede olduğunda D3 vitamini yağ dokusunda depolanır. Yağ dokusundaki D3 vitamininin yarı ömrü yaklaşık 80 gündür (20).



Şekil 4: D Vitaminin Sentezlenme ve Metabolizması ile Ca, P ve Kemik Üzerine Etkileri (53).

2.1.5. D Vitamini Reseptörleri

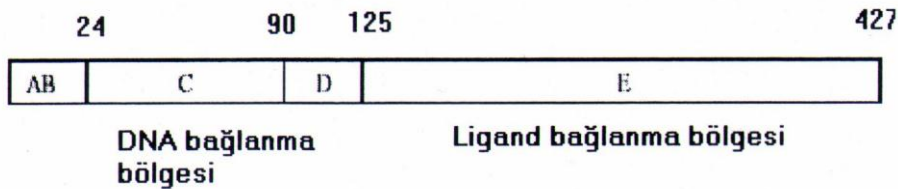
İntraselüler reseptörlerdir. Ca ve P metabolizmasının olduğu dokularda, normal dokularda (Beyin, Prostat, Akciğer, Kolon, İmmun sistem) ve tümör hücrelerinde bulunmaktadır (66). Tablo 3'te D vitaminin hedef olabileceği dokular görülmektedir (67).

Yapılan çalışmalar, D vitaminin insan immün sisteminin çalışması üzerinde bir çok etkisi olduğunu göstermiştir (68,69,70,71). D vitamini immün sistemin özellikle doğal bağışıklıktan kazanılmış bağışıklığa geçiş aşamasında rol oynar (72).

Steroid bir hormon olan D vitamininin biyolojik etkilerini aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂ vitamin D aracılığıyla gösterdiği bilinmektedir.

Steroid bir hormon olan 1,25(OH)₂ vitamin D, VDR'ye bağlanır. Hücre siklusu, apoptoz ve farklılaşmayı içeren pek çok kompleks genlerin transkripsiyonunu bu ligand reseptör kompleksi regüle etmektedir (64).

İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (73,74). Yaklaşık 100 kb olup 9 eksondan oluşur (73-76). Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu da bildirilmiştir (76). Bu durum 5' ucunda bulunan ve 1A, 1B, 1C olarak isimlendirilen 3 eksonun tek bir ekson olarak kabul edilmesinden kaynaklanır. Ekson 1A, 5' ucunda translasyonu yapılmayan bölgeyi, ekson 2 ve ekson 3 DNA bağlanma bölgesini (C ve D bölgesi) ve ekson 4- 9 ligand bölgesini (E bölgesi) kodlar (77). Bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasiti (aa), 1281 nükleotidlik açık okuma çerçevesini, 115 kb'lık kodlama yapmayan lider diziyi ve 3' translasyonu yapılmayan 3,2 kb'lık bölgeyi (UTR) içerdiği tespit edilmiştir (Şekil 5). VDR proteininin memelilerdeki formlarının moleküler ağırlıkları 52-60 kD (kiloDalton)'dur (73).

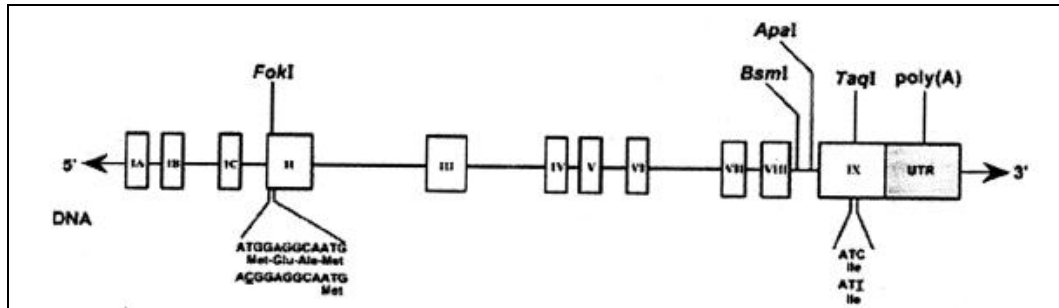


Şekil 5: Vitamin D Reseptörünün Yapısı.

RFLP (restriction fragment length polymorphism) tekniği kullanılarak VDR'nin 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır. Bunlar FokI, BsmI, ApaI ve TaqI'dir. Bunlardan FokI 2. eksonda bulunur ve translasyonun başlamasını geciktirir (78). Olası iki başlangıç bölgesi kullanılarak iki protein varyantı sentezlenebilir. Başlangıç kodonu olan ATG de bulunan T-C değişimi sonucunda ATG, ACG'ye dönüşür ve translasyon 2. ATG'den başlar. Bunun sonucunda 424 aa uzunluğunda (424 aa, F alleli) VDR proteini sentezlenir. T-C değişimi olmadığı durumda ise translasyon ilk ATG'den başlar ve 3 aa daha uzun olan (427 aa, f alleli) VDR proteini sentezlenir. Bu polimorfizmi belirlemek için FokI restriksiyon enzimi kullanılmaktadır (79).

FokI polimorfizminin fonksiyonel olduğu (64) ve yapılan bir çalışmada 424 aa VDR varyantı, 427 aa varyantından transaktivasyon kapasitesi açısından daha aktif olduğu gösterilmiştir (80).

BsmI ve ApaI ise intron 8 de 2 baz çiftlik bir değişim sonrasında oluşmaktadır. Ekson 9'daki T1055-C değişimi ile ise TaqI polimorfizmi oluşmaktadır. Polimorfizmlerin varlığı durumunda küçük, yokluğu durumunda allel büyük harfle isimlendirilmektedir (Şekil 6) (78).



Şekil 6: Polimorfizm bölgeleri.

Son çalışmalarda, VDR gen çeşitlerinin, meme ve prostat kanseri (81), osteoartrit (82), koroner arter hastalığı (83), diabetes (84), primer hiperparatiroidizm ve psoriasis (85) gibi hastalıkların ortaya çıkmasında da rolü olabileceği ileri sürülmektedir (86,87).

Tablo 3: 1,25(OH) vitamin D hedef hücreleri (67)

	Kanıtlanmış	Varsayılan
1-	Enterosit(bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
2-	Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
3-	Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
4-	Paratiroid hücreler	Over hücreleri
5-	Ciltteki keratinositler	Plasenta
6-	Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
7-	Lenfosit	Epididimis
8-	Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
9-	Shell gland	Aortik endotelyal hücreler
10-	Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

2.1.6. D Vitamini Fonksiyonları ve Eksikliği ile İlişkili Hastalıklar

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Vücutta bir çok dokuda vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur (39).

2.1.6.1. Kalsiyum, fosfor, kemik metabolizmasına etkileri ve rikets

Aktif D vitaminin temel görevi bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini oluşturmaktır. D vitamini olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilmektedir. Aktif D vitaminin (1,25(OH)₂ D vitamini) VDR ile etkileşimiyle kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (56). Aktif D vitamini, kalsiyum taşıyıcı ve kanal genlerinin ekspresyonunu arttırarak böbrekten de kalsiyum ve fosforun geri emilimini arttırır. Ayrıca endokondral kemik oluşumunu uyarır ve kıkırdak matriksinin mineralizasyonunu, kondrositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu, epifizyel hacmi arttırarak uzun kemiklerin dayanıklılığını arttırır (88). 1,25(OH)₂ vitamin D'nin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ vitamin D reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ vitamin D osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücresinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- Kb) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır. D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda, kalsiyum düzeyindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir ve artan PTH etkisi ile bir taraftan renal tübüllerden kalsiyum geri emilimi ve kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artar. Öte yandan 1- α -hidroksilaz aktivitesi de artar ve aktif D vitamini sentezi artarak kompensasyon sağlanmaya çalışılır. Yüksek PTH düzeyi ayrıca böbrekten fosfor kaybını da arttırır. Böylece düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri kemik mineralizasyonunun aksamasına, hipertrofik kondrositlerin apoptosizini inhibe

ederek hücrelerde “balonlaşma” ve büyüme plağında “dezorganizasyon”a neden olur. Osteoid dokudaki mineralizasyon yetersizliği, epifizler kapanmadan önce rikets (raşitizm), kapandıktan sonra ise osteomalazi olarak bilinen klinik tablolar ile sonuçlanır (89,90).

Rikets, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eskimiş kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliği olması demektir ve yalnızca kemiklerin sağlamlılığının etkilendiği bir durumdur (91,92). Rikets, epifizlerin kapanmasına kadar yaşamın her döneminde görülebilmekle birlikte vakaların büyük çoğunluğu 1,5 yaşından önce görülmektedir (93). Ülkemizde rikets sıklığının %1,6-19 arasında olduğu saptanmıştır (40).

Rikets kelimesinin Yunanca’da bükülme, eğilme anlamına gelen “Rhachitis” kelimesinden geldiği bilinmektedir. Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus (98-138) ve Bergamalı Galen (130-200) olmuştur. D vitamini ile ilişkili kliniği 17. yüzyılda ilk tanımlayan Glisson olmuştur (94). 1918 yılında ise Mellanby Rikets’in balık yağı kullanımı ile önlenebileceğini gösterdi. 1822 yılında Polonya’lı bir doktor olan Snadecki, riketsli çocuklar olan anne ve babalara çocuklarını şehir dışına götürüp orada uzun süre açık havada bırakmalarını önermesi ile Rikets’in önlenmesi ve tedavisinde güneşlenmenin önemini ilk kez göstermiş oldu (95).

Rikets ve osteomalazi, nedene göre üç ana kategori şeklinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 4) (96). En sık neden, yetersiz beslenme, güneş ışığı ile yetersiz karşılaşma, yağda çözünen besinlerin emilim bozukluğu ya da daha az sıklıkla 25(OH) vitamin D’nin kalsitriole dönüşümündeki yetersizlikten kaynaklanabilen D vitamini eksikliğidir. Kalsiyum eksikliğine bağlı rikets, normal şartlarda olağan değildir; gelişmekte olan ülkelerin düşük kalsiyum alımlı çocukları ile beslemenin ana kaynağı olarak düşük kalsiyumlu soya temelli formüle ile beslenen bebekler de bildirilmektedir. Oluşan kalsiopeni, sekonder hiperparatiroidizme, idrar fosfat atılımında artmaya ve bunu izleyen hipofosfatemiye yol açar.

İkinci kategori, D vitamini reseptörünün kusurlu ifadesi ya da etkisi nedeniyle kalsitriole uç-organ direncidir. Bu nadir durumlarda çok yüksek sekonder hiperparatiroidizm ile sonuçlanır.

Üçüncü kategori riketse, böbrekten tübüler fosfat geri emiliminin bozulması nedeniyle gelişen fosfat eksikliği neden olur. Bu tür rikets de genellikle sekonder hiperparatiroidizm oluşmaz (97).

2.1.6.1.a. Klinik

Rikets büyüyen organizmanın hastalığı olduğundan hangi yaşta ortaya çıkarsa o yaşlarda hızlı büyüyen kemiklere ait deformiteler ve klinik bulgular daha ön plana çıkar. Riketse ait klinik bulgular kemik dokuya ait olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayrıldığından rikets düşünülen olgularda sistemik muayene yapmak gerekmektedir (98). Değişik kaynaklara göre rikets olgularında saptanan fizik muayene bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir (99,100,101,102). Vitamin D bağımlı rikets tip 2 tanılı hastalarda nutrisyonel rikets'teki bulgulara ek olarak alopesia totalis vardır.

Najada ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaş ortalamaları 8 ay olan 443 Rikets'li hastalarda en sık 3 bulgu raşitik rozary (%93), el bilek mesafesinde genişlik (%55) ve kraniotabes (%42) olarak saptanmıştır (21). Thacher ve arkadaşlarının >18 aylık 736 riketsli vakadan oluşan bir seride yaptıkları çalışmada el bileklerinde genişleme ve raşitik rozary'lerin riketsli hastalarda en duyarlı fizik muayene bulgu kombinasyonu olduğunu göstermişlerdir (22).

Tablo 4: Rikets tipleri ve prezentasyon şekilleri

Tip	Etyoloji	Kalıtım şekli	Klinik prezentasyon
Nutrisyonel rikets veya vitamin D eksikliği'ne bağlı rikets	Vitamin D eksikliği, Fosfor eksikliği, Kalsiyum eksikliği	-	İskelet sistemine ait bulgular, yürüme, hipokalsemik tetani/konvulziyon, gelişme geriliği, failure to thrive
Vitamin D bağımlı rikets			
Tip I veya psödo vitamin D eksikliğine bağlı rikets	Renal 25OHD-1alfa hidroksilaz enzim eksikliği	Otozomal resesif	2 yaşın altında ortaya çıkar. Hipokalsemik tetani, konvulziyon, kemik dokuda ciddi değişiklikler
Tip II veya Herediter 1-25(OH)2D dirençli rikets	Kalsitriol ve reseptör etkileşiminde bozukluk	Otozomal resesif	1 yaşından önce ortaya çıkar. Ciddi kemik deformiteleri, alopesi.
Vitamin D dirençli rikets			
Familyal hipofosfatemik rikets veya X-e bağlı hipofosfatemik rikets	Renal fosfor reabsorbsiyonunda bozukluk, Normal kalsitriol düzeyleri	X-bağılı Dominant	Boy kısalığı, bacaklarda eğilme, dişlerde çürüme
Hiperkalsiüri ile birlikte hipofosfatemik rikets	Renal fosfor reabsorbsiyonunda bozukluk, Yüksek kalsitriol düzeyleri	Otozomal resesif Otozomal dominant	Kemik ağrıları, kaslarda zaafiyet
Diğer nedenler			
Renal rikets			
Malabsorpsiyon s.			
Karaciğer hast.			
Premature riketsi	Vitamin D ve/veya Ca	-	Osteopeni, kemik ağrıları, fraktürler,
Onkojenik rikets	metabolizmasında bozukluk		kaslarda güçsüzlük
İlaçlar			
Antiasitler, Antikonvulzanlar			
Kortikosteroidler			

Tablo 5: Rikets bulguları (99,100,101,102).

Kas	Dişler	İskelet	Sinir sistemi	Dolaşım	Diğer
Hipotoni	Çürük	Kemiklerde hassasiyet	Huzursuzluk	Uzamış QT aritmi	Papil ödemi
Lumbal lordoz	Enamel defekt	Kraniotabes	Tetani	Kardiyomiyopati	Lentiküler katarakt
Proksimal myopati	Erüpsiyon geçikmesi	El bileği ve dizlerde genişleme	Nöbet	Kalp yetmezliği	İntestinal emilim bozukluğu
Ördek yürüyüşü		Kırık Raşitk rozary Frontal belirginleşme	Mental değişiklikler	Hipotansiyon	Deri değişiklikleri
		Vertebral Ligament kalsifikasyonu Eklem kontraktürü	Bazal ganglia kalsifikasyonu		Boy kısalığı
		Harrison oluğu			Gelişme geriliği
		Kifoz Kalça deformitesi			

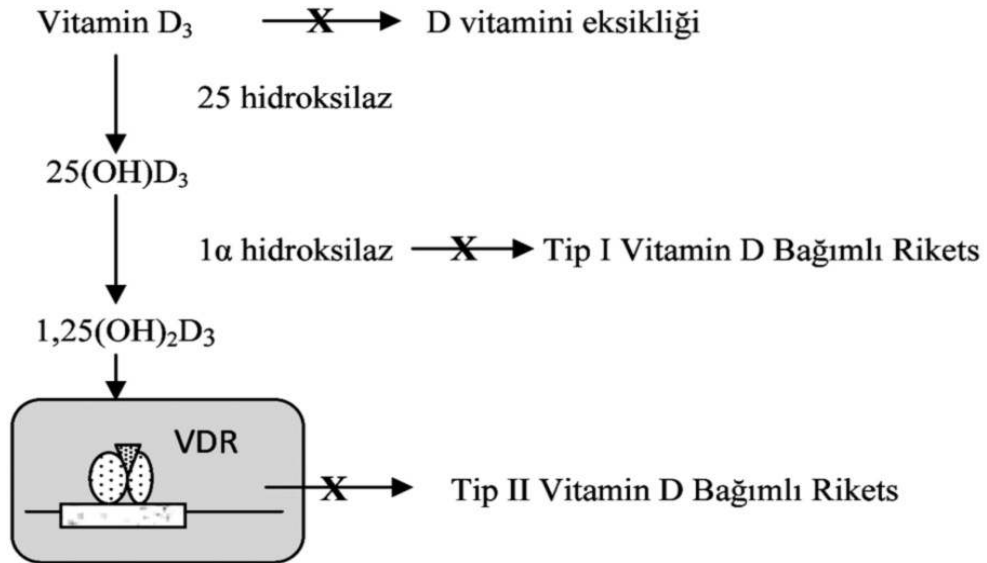
2.1.6.1.b. Laboratuvar

D vitamini eksikliğinin neden olduğu riketsin üç evresi vardır (103). İlk evrede serum fosfor düzeyi normal olup bağırsaktan kalsiyum emiliminde bozulma olduğundan hipokalsemi vardır. İkinci ve üçüncü evrelerde hipofosfatemi gelişir. İkinci evrede, paratiroid hormon salgısındaki kompensatuar artış nedeniyle serum kalsiyumu normal sınırlardadır. Ancak rikets klinik ve radyolojik bulgularının şiddetli olduğu üçüncü evrede kalsiyum tekrar düşer. Hastalığın geç dönemlerinde, hiperaminoasidüri ve hiperfosfatüriye neden olan ağır sekonder hiperparatiroidizm olur. Serum paratiroid hormon düzeyleri her üç evrede artmış saptanır (Tablo 6) (104).

Tablo 6: Nutrisyonel rikets evresine göre biyokimyasal bulgular (D: Düşük, N: Normal, Y:Yüksek)

EVRE	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH)2D	X-RAY DEĞİŞİKLİKLERİ
I	N,D	N,D	Y+	Y+	D-	N	Osteopeni
II	N,D	D-	Y++	Y++	D--	Y	Raşitik değişiklikler+
III	D--	D--	Y+++	Y+++	D---	Y,N,D	Raşitik değişiklikler++

Vitamin D bağımlı rikets tip 1 ve 2 de ise 25 (OH) vitamin D düzeyleri normaldir. Tip 1 de 1,25 (OH)2 vitamin D düzeyi düşükken Tip 2 de ise VDR direnci söz konusu olduğundan çok yüksektir. Şekil 7 de D vitamini metabolizması ve rikets patogenezi özetlenmiştir (105). Tablo 7’de ise Vitamin D bağımlı rikets tip 1 ve tip 2’nin klinik ve laboratuvar özellikleri özetlenmiştir (98).



Şekil 7: D vitamini metabolizması ve rikets

Tablo 7: Vitamin D bağımlı rikets tip1 ve tip 2'nin klinik ve laboratuvar özellikleri

	Vitamin D bağımlı rikets I	Vitamin D bağımlı rikets II
Mutasyon	CYP27B1 (1 α hidroksilaz)	VDR
Kalıtım	Otozomal resesif	Otozomal resesif
Alopesi	Yok	Var
Hipokalsemi	Var	Var
Serum alkale fosfataz	Yüksek	Yüksek
Sekonder hiperparatiroidi	Var	Var
Serum 25(OH) D3	Normal	Normal
Serum 1,25(OH) ₂ D ₃	Düşük	Yüksek
Kalsitriole yanıt	Var	Yok

2.1.6.1.c. Radyolojik bulgular

Nutrisyonel rikets'te yetersiz D vitamini alım öyküsüyle birlikte klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular tanıyı destekler. Radyolojik bulgular infantlarda en erken distal ulna bölgesinde, daha büyük çocuklarda diz bölgesindeki kemiklerin alt ve üst metafizlerinde belirgindir. Başlangıçta kalsifiye olmamış kırıkdağın epifiz ve metafiz arasında birikmesine bağlı olarak "radyolusent" bir hat görülür. Klasik vakalarda metafizde genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni durumu tipik radyolojik bulgulardır (Şekil 8 (106) ve 2.9 (107)). Diğer yandan erken bebeklik dönemi ve adolesan döneminde radyolojik bulgular silik olabilmektedir. Yine riketsli vakalarda genel bir osteopeni sonucunda kortekste incelmeye bağlı uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kostokondral bileşkelerde genişlemeler (raşitik rozary) radyolojik olarak görüntülenebilir. Tedavi sonrasında ilk 3-4 hafta içerisinde iyileşmekte olan raşitizmin radyolojik belirtisi olarak metafizyel uçlarda kalsifikasyon hattı radyolojik olarak saptanabilir (108).



Şekil 8: Raşitizmlı Bir Bebeğin El bileği Grafisi (106)



Şekil 9: Raşitizmde Bacaklarda Deformite ve Metafiz Düzensizlikleri (107).

2.1.6.1.d. Tedavi

D vitamini replasman tedavisi, düşük D vitamini düzeyleri (25(OH) vitamin D <20 ng/mL) veya rikets ile başvuran çocuklar için gereklidir.

Tedavide temel amaç, klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve D vitamin depolarının yerine konmasıdır. Bu nedenle tedavide aktif olmayan D vitamini (kole-ergokalsiferol) kullanılmaktadır.

D vitamini eksikliği riketsi tedavisinde iki farklı tedavi protokolü yapılmaktadır. İlkinde, aşağıdaki doz şeması, sıklıkla uygulanmaktadır (109). Bu replasman dozları rikets klinik bulgusu olmayan fakat 25(OH) vitamin D düzeyleri düşük olanlar için de uygundur:

- <1 ay bebekler için 6 hafta süreyle günlük 1000 IU
- -1-12 aylık bebekler için 6 hafta süreyle günlük 2000 IU
- >1 yaş çocuklar için 6 hafta süreyle günlük 2000-7500 IU veya 6 hafta süreyle haftada bir 50000 IU (110).

İyileşmenin kanıtı, plazma alkalen fosfataz aktivitesinde azalma, serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarında normalleşme ve radyolojik ve klinik iyileşmedir. Bu tedavide kalsiyum ve fosfor 6-10 günde düzelmekte, PTH'nın normalizasyonu ise 1-2 ay içinde olmaktadır. Rikets'de hastalığın şiddetine göre serum ALP düzeylerinin normalleşmesi ve rikets'e ait radyolojik bulguların düzelmesi 3-6 aylık bir süre alabilmektedir. İyileşmenin radyolojik bulguları geliştikten sonra D vitamini dozu günlük 400 IU' ye düşürülür.

İkinci tedavi protokolü, "stoss" tedavi olarak adlandırılan tek bir seferde oral veya kas içi enjeksiyon yolu ile uygulanan yüksek doz (150.000-300.000 IU) D vitamini tedavisi uygulamasıdır. Daha kullanışlı olabilir; ancak, yüksek dozda D vitamini tedavisinden sonra hiperkalsemi insidansı önemli olduğundan bu tedavi, tedavi uyumsuzluğu nedeniyle olağan tedavi rejimleri ile başarılı olunamayan çocuklara uygulanmalıdır (111). Hiçbir iyileşme olmazsa, rikets muhtemelen D vitaminine dirençlidir. Bu tedavi ile klinik cevap hızlı olup, biyokimyasal düzelme birkaç gün, radyolojik düzelme 10-15 günde sağlanmaktadır.

Serum paratiroid hormon düzeyi yüksek veya riketsin klinik kanıtları olan hastalarda, D vitamini ile birlikte kalsiyum da verilmelidir. Bunun nedeni, “aç kemik” sendromu olarak da ifade edilen D vitamini replasmanının ve PTH düzeylerinin normale gelmesinin kemik rezorpsiyonunu baskılayarak ve artmış kemik mineralizasyonu sonucu hipokalsemiyi hızlandırabilmesidir. Bunun önlenmesi için D vitamini dozu 400 IU/gün idame doza düşürülünceye kadar vitamin D replasmanı ile birlikte günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alımı sağlanmalıdır. Bu, genellikle 30-75mg/kg/gün, üç bölünmüş dozda elementer kalsiyum takviyesi ile yapılmaktadır (109).

Bu rejim üç ay içinde biyokimyasal ve radyolojik anormalliklerin düzelmesine yol açmalıdır. İdrarla kalsiyum atılımının yeniden ortaya çıkması, vücudun D vitamini ve kalsiyum depolarının takviye edilmiş olduğunu ortaya koymaktadır. Tedavinin üç ayından sonra saptanabilir kalsiüri yoksa üç ay daha aynı tedavi rejiminin devamı tavsiye edilir. D vitamini eksikliği riketsi için tedavi edilen çocuklarda tedaviye başladıktan dört hafta sonra serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri ile idrar kalsiyum/kreatinin oranı ölçülmelidir. Tedavinin üçüncü ayında, bu testler tekrar edilmeli ve raşitik lezyonların iyileşmesini belgelemek için radyografi alınmalıdır (97).

Nutrisyonel rikets tedavisinden farklı olarak vitamin D bağımlı rikets tip 1 tedavisinde aktif olan, 1.25-hidroksivitamin D kullanılırken, vitamin D bağımlı rikets tip 2’de ise yüksek doz kalsiyum ve bazen yüksek dozlarda D vitamini veya 1,25-hidroksivitamin D kullanılmaktadır.

2.1.6.2. D vitaminin kas sistemine etkileri

D vitamini reseptörleri iskelet kaslarında da mevcuttur. D vitamini yetersizliğinde kas güçsüzlüğü, kronik yorgunluk görülür ve maksimum kas fonksiyonu için D vitaminine ihtiyaç duyulmaktadır (37,113). D vitamin eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60’ında D vitamini eksikliği veya osteomalazi saptanır (46).

2.1.6.3. D vitamininin kas-iskelet sistemi dışı etkileri

Yapılan hayvan, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok fonksiyonu olduğunu göstermektedir. D vitamininin böbrek dışında yapıldığı yönünde ilk bildiriler 1980'li yıllarda hiperkalsemi saptanan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde normal veya yüksek aktif D vitamini saptanan olgulara dayanmaktadır. Daha sonra makrofajların 25(OH) vitamin D'den aktif D vitamini yapma yeteneklerinin olduğu bildirilmiş; ardından bu özelliğin deri, meme, prostat, akciğer ve beyin dokularında da olduğu bulunmuştur (113).

Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. D vitaminin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye yanıt vermektedirler (37,114). Ayrıca bazı doku ve hücrelerde 25(OH) vitamin D'yi 1,25 (OH)₂ vitamin D'ye dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi eksprese edilmektedir (37,115). 1,25(OH)₂ vitamin D direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir.

2.1.6.2.a. İmmün fonksiyonları ve otoimmün hastalıklar

D vitamini veya onun aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri yaklaşık 25 yıl öncesine uzanan üç önemli keşifle aydınlatılmaya başlamıştır. Bunlar; (a) İnsan aktif enflamatuvar hücrelerde VDR'nin varlığı; (b) Aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği; (c) Sarkoidoz gibi hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimini sağlamasıdır (116).

VDR T lenfositlerde yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır (117). En yüksek oranda olgunlaşmamış timositlerde ve olgunlaşmış sitotoksik T lenfositlerde bulunmakta iken, yardımcı T lenfositlerde daha az oranda VDR bulunur (67).

T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (118). Th1 hücre farklılaşmasında en önemli rol oynayan sitokin IL-12, Th2 hücre gelişiminde ise İnterlökin-4 (IL-4)'tür (119). Th1 hücreler hücresel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler İnterferon-gama (INF- γ),

İnterlökin-2 (IL-2) ve Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. MS, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, IL-4 ve İnterlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitlerle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (120).

Th1 lenfositlerinin major sitokinleri olan IFN- γ ve IL-2'nin transkripsiyonu, 1,25(OH)₂ vitamin D tarafından engellenmekte ve D vitamini yokluğunda T hücreleri Th1 yönünde farklılaşmaktadır (121). İn vitro 1,25(OH)₂ vitamin D muamelesi sonrası IL-4, IL-5 ve IL-10 sentezleyen Th2'de artış gözlemlenmiştir (122).

Th-2 hücreleri ise anti-enflamatuvar sitokinler, IL-4 ve IL-5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Bu iki hücre tipi arasındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yönde çalışacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyarak anti-enflamatuvar sitokinleri (TGF-beta-1, IL-1, IL-4, 5) ürettiği; böylece in vivo ve in vitro olarak anti-enflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Yine D vitamini pro-enflamatuvar Th1 hücre üzerinden IFN-gamma, IL-2, IL-3 ve TNF-alfa salınımını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterebilmektedir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği durumunda aktive olan ve Th1 yanıtı için karakteristik olan proenflamatuvar sitokinler aslında tip 1 DM, MS, RA ve İHB gibi otoimmün tabanlı kronik sistemik hastalıkların etiyopatogenezinde de görev almaktadırlar (113).

Multiple sklerozlu hastalarda D vitamini desteği proenflamatuvar sitokinleri azaltırken antienflamatuvar sitokin salınımını arttırmaktadır. Altı ay süre ile günde 1000 IU D vitamini desteği yapılan MS'li olgularda serum 25(OH) vitamin D ile anti-enflamatuvar sitokinler (TGF beta-1, IL-13) düzeylerinde artma saptanmıştır. MS prevalansının düşük olduğu güneş gören coğrafyada yaşayanlarda yapılan çalışmalarda multipl sklerozdan korunmak için gerekli optimal serum D vitamini düzeyinin 100 nmol/L (40 ng/ml)'nin üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir. Bu serum düzeyine ulaşılabilmesi için güneş ışığından yoksun bir kişinin günde 100 mikrogram D vitamini desteği alması gerekmektedir (113).

Yine bir antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler bol miktarda VDR içerirler ve bu hücrelerin olgun şekilleri etkili Th-1 yanıtı için ve bir proenflamatuvar

sitokin olan IL-12 salınımı için gereklidir. Aktif D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek IL-12 salınımını inhibe ederken, antienflamatuar sitokin olan IL-10 salınımını artırır ve dengenin Th2 yönüne kaymasını sağlar (113).

B lenfositlerinde VDR tam olarak gösterilemediğinden, D vitaminin B hücre fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (123).

VDR antijen sunan hücrelerde yapısal olarak sergilenmektedir (124). 1,25(OH)₂ vitamin D siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p21'in gen transkripsiyonunu indükler ve böylece monosit- makrofaj seride farklılaşmayı sağlar. 1,25(OH)₂ vitamin D antibakteriyel, antitümoral ve antiviral etkilerinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü olan C/EBP β 'yı indükler (125). C/EBP β 'nın indüksiyonu, monositlerin makrofajlara farklılaşmasında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı korunmada ve tümör gelişiminin engellenmesinde rol oynar (126). Monosit ve makrofajlarda TNF- α sentezi 1,25(OH)₂ vitamin D tarafından regule edilmektedir. Kemik iliğinin olgunlaşmamış hücrelerinde 1,25(OH)₂ vitamin D ile karşılaşma sonrası TNF- α sentezi artarken, periferik kan mononükleer hücreler gibi daha matür hücrelerde TNF- α üretiminde azalma saptanmıştır (127). D vitamini ile muamele sonrası dendritik hücrelerden IL-12 sekresyonu baskılanmakta ve IL-10 üretimi uyarılmaktadır (82). Ayrıca D vitamini dendritik hücrelerde apoptozu da indüklemektedir (128). 1,25(OH)₂ vitamin D ile muamele edilmiş dendritik hücrelerle inkübasyon sonrası otoreaktif T hücrelerinden IFN- γ sekresyonunda azalma saptanmıştır (129).

1993'da S. Yang ve ark, yüksek doz D vitamininin immunsupresif etkisinin olduğunu saptamışlar. D vitaminin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olasılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuar basak hastalığının tedavi ve korunmasında D vitamininin etkileri araştırılmış. İL-10 eksik (Knock out mice) farelerde 1,25(OH)₂ vitamin D eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmuş. İBH klinik bulguların 6-8 haftada geliştiği, ancak D vitamini ile yüksek Ca diyeti alanlarda İBH'nın gelişmesinin engellendiği gösterilmiş (67). Deney çalışmalarının yanında, insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta D vitaminin yeri ve kullanım alanı araştırılmıştır. İnsanlarda diyetle D vitamin eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, Sjögren sendromu,

RA, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (67, 130,131).

2.1.6.2.b. Diyabet

Pankreasın beta hücresinin destrüksiyonundan bir çok efektör mekanizma sorumlu tutulmaktadır: Bunlar; (a) CD8 T lenfositler ve makrofajlar üzerinden IL-12 bağımlı olarak Th1 diferansiyasyonu ve böylece proenflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, (b) Th1 hücre aktivasyonu ve spesifik hücresele oto-antijenler yolu ile oto -reaktif T hücre klonlarının ortaya çıkması ve böylece periferik hücrelere karşı self tolerans kaybolması, (c) IL-12 sentezinin artması ve süpresör mekanizmaların yetersizliğidir (113). D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immun sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (132,133). Beta hücrelerinde D vitaminine bağılı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağılı hücre ölümünden koruduğı gösterilmiştir (134).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kuzey de yaşayanlarda güneyde yaşayanlara göre D vitamini eksikliğine paralel olarak tip 1 DM insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (135,136). Hyppönen ve ark, bir yaşından itibaren 2000 IU/gün D vitamini desteğı almış olan çocuklarda tip 1 DM gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (10). Fuller ve ark, D vitamini desteğı almayan çocuklarda, D vitamini desteğı almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (137).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan D vitamini ve kalsiyum vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yararlı etkileri vardır (138). Bugün için tip 2 DM’li olguların sistemik enflamasyon ile birlikte olduğu iyi bilinmektedir ve enflamasyonun da insülin direnci ile primer ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu süreç sırasında artan proenflamatuvar sitokinler beta hücre apoptozunu tetikleyerek beta hücre disfonksiyonunda önemli rol almaktadır. D vitamini, insülin duyarlılığını iyileştirerek veya sitokinlerin etkisini ve oluşumunu doğrudan düzenleyerek beta hücre yaşamı üzerinden etki yapmaktadır (113).

D vitamini ve Ca desteğinin diyabetin önlenmesine ilişkin girişimsel çalışmalardan çıkarılan sonuçlar değerlendirildiğinde; sağlıklı insanlarda tek başına D vitamini desteğinin tip 2 DM'yi önlediğine dair güçlü bir kanıt olmadığı yönündedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar D vitamini (400-1000 IU/gün) ile birlikte Ca desteğinin (600-1200 mg/gün) birlikte sağlanmasının özellikle tip 2 DM ve glukoz intoleransı için riskli gruplarda tip 2 DM için önleyici rolü olabileceğini göstermektedir (139).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş'te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (140). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (141).

2.1.6.2.c. Kanser

D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiyeye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir (81).

25(OH) vitamin D 20 ng/ml'den düşük olduğunda kolon, prostat, akciğer kanser mortalitesinin %30-50 oranında arttığını prospektif ve retrospektif araştırmalar göstermiştir (28,87,88,89,90). Kuzey kutbunda yaşayan kişilerde kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfomaya yakalanma ve bu kanserlerden ölme riskinin güney kutbunda yaşayanlara göre artmış olduğu çalışmalarda görülmüştür (37,142-146).

Dört yıl süren prospektif bir çalışmada; günde 1100 IU D vitamini ve 1500 mg Ca desteğinin sağlandığı 1179 post-menapozal kadında sadece D vitamini veya Ca desteği sağlananlara göre tüm kanser sıklığında % 77 oranında azalma izlenmiştir. Bu çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 28,8'den 38,4'ng/ml'e yükseldiği saptanmıştır (147).

VDR neoplastik hücrelerde de mevcuttur. Sahip oldukları alfa hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D düzeyi 30ng/ml'dan yüksek olduğunda 1,25(OH)₂ vitamin D oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂ vitamin D'nin kanseri azaltıcı özelliği

proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı, diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır (148).

1,25(OH)₂ vitamin D malign hücrede görevini tamamladıktan sonra CYP24 genini stimule ederek kendi yıkımını başlatmaktadır. Malign hücrede 1,25(OH)₂ vitamin D dolaşıma geçmemekte ve kalsiyum metabolizmasını etkilememektedir (143,149,150).

Yüksek doz D vitamini alanlarda meme kanseri riski %50 azalmaktadır (151). Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde ölüm riski güneş ışınına daha az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (152,153).

2.1.6.2.d. Enfeksiyon hastalıkları

Tüberküloz hastalarında D vitamini değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamin eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (154,155). 1,25(OH)₂ vitamin D güçlü bir immunmodulatördür. Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tuberkulozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Artmış 1,25(OH)₂ vitamin D üretimi mikobakteriyum tuberkulozis ve diğer enfeksiyöz ajanları ortadan kaldırma özelliği olan kathsidsin peptidinin sentezinin artmasına sebep olur (72).

Ayrıca viral gribal enfeksiyon sıklığının D vitamini serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (156).

Pnömoni tanısı alan çocuk hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda rasitik olmayanlara göre pnömoni gelişme riskinin 13 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (157,158).

Moğolistan'da yapılan bir çalışmada 300 IU D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ile beslenen çocuklarda vitamin D ile zenginleştirilmemiş süt ile beslenen çocuklara göre kış döneminde akut alt solunum yolu enfeksiyonuna yakalanma oranı daha düşük saptanmıştır (159).

Küçük şehirlerde yaşayan ve gebeliği sırasında D vitamini yetersizliği olan kadınların çocuklarında hışıltılı hastalık riskinde artış vardır (160). D vitamini uygulamasının glukokortikoid dirençli astımlı olgularda CD4 hücrelerden IL-10 salınımını arttırarak glukokortikoidlere astım cevabını iyileştirdiği; solunum yolu epitelinin remodelingini sağlayarak doğrudan antiproliferatif etki gösterdiği, böylece astımda solunum yollarının daralmasını engelleyerek iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (161,162).

2.1.6.2.e. Kalp Hastalıkları

Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerini vasküler muskuler kontraksiyon fonksiyonlarını ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırarak gerçekleştirdiği saptanmıştır (163,164).

D Vitamini eksikliğinde hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış görülmektedir (145,165). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 3 defa UVB ışınına maruz kalanlarda serum 25(OH) vitamin D düzeylerini yaklaşık %80 arttırdığı ve kan basıncı düzeylerinde ise 6 mmHg düşüş olduğu gösterilmiştir (166).

Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımının kardiyovasküler hastalıklardan korunmada etkisinin olduğunu düşündürmektedir (167,168).

2.1.6.2.f. Beyin gelişimi

Eyles ve ark. yaptıkları bir çalışmada annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiği saptanmıştır (169). D vitamini eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir.

D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artma izlenmiştir (170,171). Yaz aylarında doğan hastalarda şizofreninin daha sık olduğu bunun da annenin güneş görmemesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca temmuz-ağustos aylarında doğanlarda öğrenme güçlüğü'nün daha fazla olduğu saptanmıştır (163,172).

İntrauterin ve hayatın erken dönemlerinde D vitamin yetersizliğini önlemek ve D vitamini reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini doyumak, yaşamın geç döneminde mental fonksiyonların idamesinde ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir (173).

2.1.6.2.g. Transplantasyon

Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (174).

2.1.6.2.h. Kronik böbrek hastalığı

Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır. 1,25(OH)₂ vitamin D PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25(OH)₂ vitamin D arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek hastalarında D vitamin yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (58,175).

2.1.6.2.1. Psöriazis

1,25(OH)₂ vitamin D keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını

doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan “calsipotriol” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (60).

2.1.7. D vitamini İhtiyaçları

Yaşlılar, adolesanlar, gebeler ve bebekler D vitamini eksikliği açısından risk altındadırlar.

Yaş ilerledikçe deride D vitamini sentez yapma kapasitesi azalmaktadır. 70 yaşında birinin sağlıklı genç erişkine göre deride D vitamini sentez yapma kapasitesi %25'tir. Bu yüzden yaşlılar daha uzun süreli güneş ışığı ve D vitamini desteği almalıdır (176).

Hızlı büyüme dönemi olan adolesan döneminde, vücudun Ca ihtiyacı ve bunu karşılamak için 25(OH) vitamin D'nin 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümü artar (20). Hızlı büyüme döneminde serum 25(OH) vitamin D değeri azalırken, 1,25(OH)₂ vitamin D değerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar vardır. Tanner evreleri arttıkça erkeklerde 25(OH) vitamin D değerinin azaldığı ve en düşük düzeye Tanner evre 4-5'te saptandığı gösterilmiştir (177). Adolesan yaş grubundaki Fransız erkek çocuklarında yapılan bir çalışmada, puberte evresi ile 25(OH) vitamin D değeri arasında negatif ve 1,25(OH)₂ vitamin D değeri ile arasında pozitif ilişki olduğu saptanmıştır (178). Bu çalışmalar büyüme hızının en fazla olduğu dönemde 1,25(OH)₂ vitamin D değerinin kemik kitlesi kazanımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Gebelik boyunca, fetal kemik mineralizasyonunun gelişmesi için gereken kalsiyumun sağlanması için maternal D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında belirgin değişiklikler olur. Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlıdır. Gebeliğin sonunda (büyük kısmı üçüncü trimestrda olmak üzere) fetusa yaklaşık 25-30 gr kalsiyum geçmiş olur. Fetusa üçüncü trimestr boyunca günde yaklaşık olarak 250 mg kalsiyum geçtiği düşünülmektedir (179,180). Annenin, fetal büyüme için gerekli olan bu kalsiyum desteğini üç yolla sağladığı tahmin edilmektedir: (1) Diyetle alınan kalsiyumun barsaktan emilimini arttırarak, (2) böbrekte kalsiyum tutulumunu arttırarak, (3) kemikten kalsiyum mobilizasyonunu

arttırarak. Bunlardan en etkin olanı intestinal kalsiyum emilimindeki artıştır. Özellikle üçüncü trimestrda fraksiyone kalsiyum emilimi gebelik öncesine göre %35-60 oranında artmıştır (181).

Gebeliğin ilk üç ayında maternal serum kalsiyum düzeyi düşer; serum albümin düzeyindeki düşüş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanının genişlemesi nedeniyle bu durum gebelik boyunca devam eder. Ancak iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri görece olarak sabit kalır. İlk trimestrda PTH düzeyi gebelik öncesi PTH düzeyinin %10-30'una kadar düşer; gebeliğin ikinci yarısında yine gebelik öncesi düzeye döner. Gebeliğin erken döneminden itibaren plasenta, amnion, desidua, umbilikal kord, meme ve fetal paratiroidden “PTH related peptid” (PTHrP) salgılanır ve gebelik boyunca miktarı artar. Serum kalsitriol düzeyi gebelik ilerledikçe iki kattan fazla artış gösterir. Vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonunun artmasına rağmen serbest 1,25(OH)₂ vitamin D(kalsitriol) konsantrasyonu da gebelik boyunca yüksek kalır. Gebelikte renal kalsitriol sentezi PTHrP ile birlikte prolaktin, östrojen ve insan koryonik somatomatotropin ile de uyarılır. Kalsitriol, annenin renal dokusunun yanı sıra plasenta, desidua ve fetal böbrekten de salgılanır ve annenin ince bağırsaklarından kalsiyum emilimini arttırır (182,183). Çok sayıda çalışma bütün bu değişikliklerin annede gebelik sonrası kemik mineral dansitesinde %2-4 oranında azalmaya yol açtığını göstermiş olup, bu azalma en çok omurga ve distal radiusta gözlemlenmiştir (183,184).

Sonuç olarak insan fetusunun D vitamini düzeyi tamamen annesinin D vitamini depolarına bağlıdır. Yani annenin D vitamini yetersizse fetusun da D vitamini yetersiz olacaktır.

2.1.8. Perinatal D vitamini eksikliği

Son 20 yılda dikkatler anne ve bebeğin biyolojik birliği temelinde D vitamini eksikliğinin anne ve bebeğin ortak bir sorunu olduğuna yoğunlaşmış ve bu çerçevede perinatal D vitamini eksikliği tanımlaması önem kazanmıştır (185). Maternal D vitamini eksikliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve “infantil rikets” için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra, bu bakış açısıyla D vitamininin özellikle kemik dışı etkileri bakımından gebelik döneminin kritik bir

dönem olabileceği, gebelikteki D vitamin eksikliğinin fetus üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürebileceği üzerinde durulmaktadır (186).

Bebeklerde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir (187,188) Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25(OH) vitamin D düzeyleri annelerinki ile ilişki göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır (189). Bebekler için D vitamini kaynağı olan anne sütünün 1 litresinde 12-60 IU D vitamini bulunmakta ve bu miktar bebeklerin günlük 400 IU olan gereksinimini karşılamamaktadır (190). Birçok farklı ülkede yapılmış çalışmalar anne ile bebek 25(OH) vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir (191,192,193). Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki de göz önüne alındığında yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği için en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu görülmektedir. Ülkemizde Andıran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğanlarda düşük 25(OH) vitamin D düzeyi için en önemli ilk dört risk faktörü sırasıyla maternal serum 25(OH) vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olması, örtülü giyim, eğitimsiz anne olması ve düşük sosyoekonomik düzey olarak saptanmıştır (194). Maternal D vitamini yetersizliğinin; fetal büyüme, kemikleşme, diş minesini hipoplazisi, neonatal Ca dengesi arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (195,196). Son yıllarda gelişmekte olan ülkelere yapılan yayınlar ve gelişmiş ülkelerdeki etnik/dinsel azınlıklarla ilgili raporlar, maternal D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir (197,198,199). Maternal D vitamini yetersizliği, dini/kültürel nedenlerle örtünen, gündüz zamanını ev içinde geçiren kadınlarda sık görülmekte ve bu kadınlarda kronik D vitamini yetersizliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm saptanmaktadır.

Erişkinlerde ve gebelerde D vitamini durumunu gösteren 25(OH) vitamin D düzeyinin normal değerleri ve D vitamini yetersizliği/eksikliği için hangi eşik değerlerin kullanılacağı konularında tartışmalar halen sürmekte olup bu konuda henüz kesin bir görüş birliği oluşmamıştır.

Son zamanlarda ise 25(OH) vitamin D düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/L)'nin altına düştüğünde sekonder hiperparatiroidi olduğu, dolayısıyla D vitamini

yetersizliği için eşik değeri olarak 32 ng/ml'nin alınması gerektiği üzerinde durulmaktadır (200,201). Bu bilgiler ışığında, erişkinlerde D vitamini eksikliği 25(OH) vitamin D düzeyinin 50 nmol/L'nin (25 ng/ml) altında olması, D vitamini yetersizliği ise 25(OH) vitamin D düzeyinin 50-80 nmol/L (25-32 ng/ml) arasında olması olarak tanımlanmaktadır (202). Çocuklarda ise yakın zamanda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren tabloya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (Tablo 8) (203).

Tablo 8: 25(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamini durumu (203).

Vitamin D durumu	25(OH)D düzeyi (ng/ml)	25(OH)D düzeyi (mmol/l)
Ağır eksiklik	<=5	<=12,5
Eksiklik	<=15	<=37,5
Yetersizlik	15-20	37,5-50
Yeterlilik	20-100	50-250
Fazlalık	>100	>250
İnoksikasyon	>150	>375

2.1.9. D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi

D vitamininin endojen sentezinin bahsedilen sebeplerle yeterli düzeyde olmayışı ve doğal gıda maddelerinde de günlük ihtiyacı karşılayacak ölçüde bulunmayışı nedeniyle vitamin takviyesi olarak dışarıdan alınması gerekliliği söz konusu olmuştur. Bu konuda literatürde çok sayıda yayın vardır. Son olarak Institute of Medicine (IOM) 2011 yılında yayınladığı raporda günlük D vitamini ihtiyacını infantlarda 400 IU/gün, 1-70 yaş arasında 600 IU/gün, >70 yaşta ise 800 IU/gün olarak belirlemiştir. Aynı raporda D vitamini için No Observable Adverse Effect Level (NOAEL) 10000 IU/gün, Upper Limit (UL) ise 4000 IU/gün olarak belirtilmiştir (204).

Tablo 9: 2011 IOM Önerileri (204)

Yaş/özel dönem	Günlük önerilen alım miktarı (RDA)	Alınması önerilen üst sınır (UL)
0-6 ay	400 IU	1000 IU
6-12 ay	400 IU	1500 IU
1-3 yaş	400 IU	2500 IU
4-8 yaş	400 IU	3000 IU
9-70 yaş	600 IU	4000 IU
>70 yaş	800 IU	4000 IU
Gebelik/Laktasyon	600 IU	4000 IU

Yakın zamanda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini verilmesinin serum 25-OH vitamin D düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiştir (205). Bu nedenle gebelerde genel olarak günde en az 2000 IU D vitamini suplemantasyonu yapılması ve D vitamini suplemantasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir (206,207). Hollis 2011 yılındaki değerlendirmesinde gebelikte vitamin D düzeyinin 40- 60 ng/ml olması gerektiğini ve bu düzeylerin sağlanabilmesi için vitamin D ihtiyacının 4000 IU/gün olduğunu bildirmiştir (208). Süt verme döneminde 4000-6000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütündeki D vitamini düzeyinin yeterli duruma gelebileceği konusunda çalışmalar olmakla birlikte bu dönemde de 2000 IU D vitaminin yeterli olduğu kabul edilmektedir.

Yenidoğan ve bebeklik döneminde ise anne sütü alan bebeklere ek mama verilmesine bakılmaksızın yaşamın ilk günlerinden itibaren günde en az 400 IU D vitamini verilmesi konusunda görüş birliği oluşmuştur (202).

2.1.10. Ülkemizde D vitamini yetersizliği ve ücretsiz D vitamini destek programı

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyada yer almasına karşın, D vitamini ile zenginleştirilmiş ürünlerin yetersiz olması ve günümüzde çocukların, televizyon ve bilgisayar başında geçirdikleri sürelerin artması, hava kirliliği ve oyun alanlarının yetersizliği nedeniyle kapalı mekanlarda daha çok zaman geçirmeleri, deri kanseri riski nedeniyle yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin kullanımının artması, adolesan kızlarda geleneksel kapalı giyinme gibi nedenlerle güneş ışığı alma süreleri

azalmaktadır. Bu durum, deride gerçekleşen D vitamini sentezinin azalmasına ve D vitamini yetersizliğine neden olabilmektedir (6).

Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Grubu'nun girişimleri ile Sağlık Bakanlığı tarafından 2005'de ücretsiz D vitamini desteği programı başlatılmış ve program çerçevesinde 2009 sonu itibarıyla 6 milyon bebeğe D vitamini damlası dağıtılmıştır (209,210). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı genelge ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 IU/gün (9 damla) D vitamini replasmanına başlanmıştır. D vitamini desteğine doğumdan sonra 6 ay daha devam edilmesi planlanmıştır.

Ülkemizde en sık olarak kullanılan ve Sağlık Bakanlığı tarafından da ücretsiz olarak dağıtılan Devit 3 damlanın içinde her bir damla başına yaklaşık 133 IU D3 (kolekalsiferol) bulunmaktadır. Kanada, Avrupa, Hindistan ve Japonya'da da vitamin D3 preparatları kullanılmaktadır. Amerika'da ise vitamin D2 (ergokalsiferol) mevcuttur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Çalışmamız, 04.2012- 04.2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde miadında doğan 150 yenidoğan ile prospektif olarak yürütüldü. Hastalar arasında cinsiyet ayrımı yapılmadı.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Sağlıklı olması
- Term olması
- Hastaneye yatışı gerektirecek bir durumun olmaması
- Bilinen kronik bir hastalığının olmaması
- >2000 gr olması
- Gönüllü onam vermesi

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Major konjenital anomalisi olması
- Anormal kalsiyum metabolizması olması
- Akut hastalığının olması
- Karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması
- Hipoalbünemisinin olması
- Akut hastalığı olup sıvı ve ilaç tedavisi alması
- <2000gr olması
- <37 GH olması
- Gönüllü onam vermemesi

Çalışmaya alınan yenidoğanlar postnatal hastaneden taburculukları sırasında (1-3.gün) kraniotabes açısından (bebeğin başı iki el ile kavranarak parietooksipital bölgelere işaret ve orta parmaklarla bastırıldığında, yumuşak, içe çöken ve baskı

kaldırıldığında eski durumuna gelen kemik bölgelerinin varlığı “kraniotabes” olarak kabul edildi) muayene edildi ve kraniotabesi olanlar (çalışma grubu) ve olmayanlar (kontrol grubu) diye ikiye ayrıldı. Her vakanın ailesine bilgilendirme formu (EK-2) okutuldu ve imzaları alındı. Tüm yenidoğanlar 1 aylıkken kontrole çağrıldı ve kraniotabes açısından aynı hekim tarafından tekrar değerlendirildi. Tüm vakalar EK-3 formunda yer alan epidemiyolojik bilgiler bakımından sorgulandı. EK-3 takip formunda; adı ve soyadı, doğum tarihi, doğum tartısı, gebelik haftası cinsiyeti, anne yaşı, gebelik sayısı, kaçınıcı çocuk olduğu, annenin eğitim durumu, mesleği, giyim tarzı, günlük, haftalık, aylık ortalama güneşlenme süresi, sigara içme durumu, yaşadığı yer, gebeliği süresince kalsiyum ve D vitamini desteği alıp almadığı, bebek 1 aylık olana kadar ne ile beslendiği, D vitamini desteği başlanıp başlanmadığı, başlandıysa ne zaman başlandığı sorgulandı. Günde >40cc mama ve anne sütü alan bebeklerin karışık beslendiği kabul edildi.

3.2. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların annelerinden bebekler doğar doğmaz 25(OH) vitamin D düzeyi için EDTA’lı tüpe 2cc kan örneği alındı. Bu yenidoğanların tümü 1 aylık olunca yenidoğan poliklinik kontrolüne çağrılarak kraniotabes açısından tekrar değerlendirildi ve hepsinden serum Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca, kreatinin düzeyi için 6 cc kan ve 2cc idrar örneği alındı. Anne ve bebeklerden alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 5 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Çalışma tarihine kadar -40 C°’de saklanan kan örneklerinde Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D ve idrar örneklerinde idrar Ca ve kreatinin düzeyleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında uygun yöntemler kullanılarak çalışıldı.

3.2.1. Serum ve İdrar Ca Düzeyi

Kalsiyum, kalorimetrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total Ca için normal değer 8,6–10,4 mg/dl olarak kabul edildi.

3.2.2. Serum P Düzeyi

Fosfor, spektrofotometrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında çalışıldı. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum P normal değeri 2,4-5,1 mg/dl olarak kabul edildi.

3.2.3. Serum ALP Düzeyi

Alkalen fosfataz, kalorimetrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum ALP normal değeri 1-12 yaş erkek, kız için < 500 U/L, 12- 16 yaş arası erkek çocuklar için < 750 U/L, 12-16 yaş arası kız çocukları için 40-150 U/L olarak kabul edildi.

3.2.4. Serum PTH Düzeyi

Parathormon, kemiluminesans immunometrik ölçüm ile Immulite 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics) cihazında çalışıldı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi Serum PTH normal değeri 16-87 pg/ml kabul edildi.

3.2.5. Serum 25(OH) vitamin D Düzeyi

25(OH) vitamin D ölçümü, 25(OH) vitamin D ticari kiti (Recipe, Munich, Germany) kullanılarak yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) cihazında (Zivak, Gebze, Turkey) yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Serum 25(OH) vitamin D normal değerleri >20 ng/ml olarak kabul edildi.

3.2.6. İdrar Kreatinin Düzeyi

Kreatinin, kalorimetrik yöntemle ADVIA 2004 Chemistry Systems (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, New York) cihazında ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi.

3.3. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada yer alan ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Ölçüm değişkenlerinin 2 grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler “iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi” ile normal dağılım göstermeyen değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates düzeltilmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Ölçüm değişkenleri arası ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.4. Etik Onay ve Proje Desteği

Araştırma Nisan 2012 ile Nisan 2013 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından Mart 2012’de onaylandı (Etik kurul dosya no: **2012/07, EK-1**) ve Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje no: **2012-09-21/02**).

4. BULGULAR

Çalışmaya Nisan 2012- Nisan 2013 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Tıp Fakültesi Hastanesi'nde miadında doğan 150 yenidoğan dahil edildi. Çalışmaya alınan her hasta için EK-3 formu açıldı. Postnatal taburculukları sırasındaki muayenelerinde 150 yenidoğanın 45'inde (%30) kraniotabes saptandı. Kraniotabesi olan yenidoğanlarla olmayanlar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,521$, tablo 10)

Tablo 10: Kraniotabesin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Kraniotabes var n (%)	Kraniotabes yok n (%)	Toplam	p
Kız	26 (32,9)	53 (67,1)	79	0,521
Erkek	19 (26,8)	52 (73,2)	71	
Toplam	45 (30)	105 (70)	150	

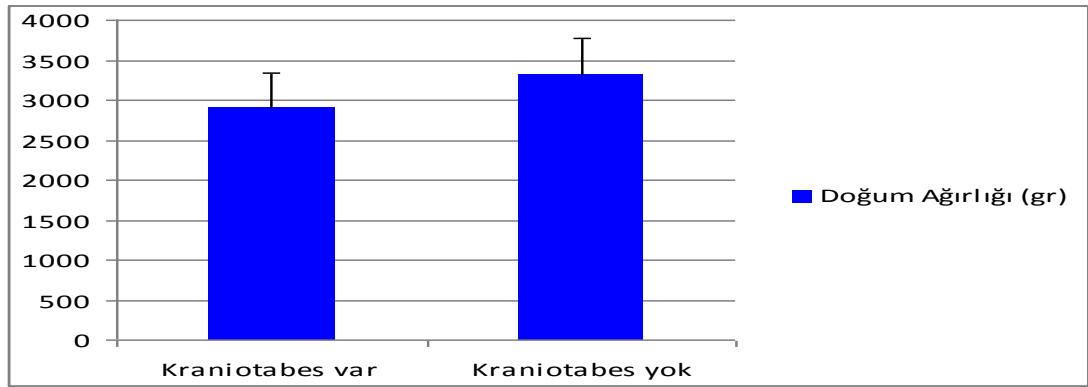


Şekil 10: Bebeklerin cinsiyet dağılımı

Kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğanlar gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları açısından karşılaştırıldıklarında gestasyon haftası ile kraniotabes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken doğum ağırlığı düşük olan yenidoğanlarda kraniotabes sıklığı anlamlı olarak artmış saptandı (Tablo 11, Şekil 10).

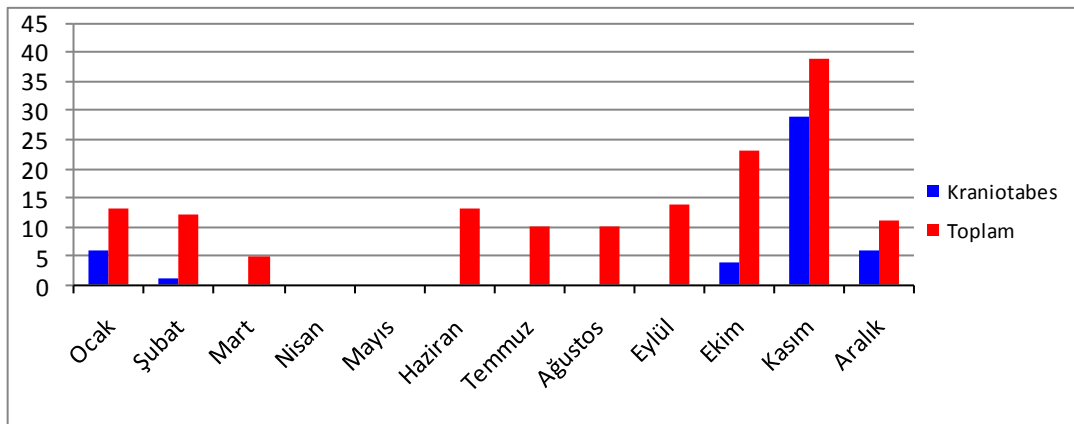
Tablo 11: Yenidoğanların gestasyon haftaları ve doğum ağırlıkları

Kraniotabes (n)	Gestasyon Haftası (gün)	Doğum Ağırlığı (gr)
Var (45)	268,87±7,51 (256-282)	3027,44±486,11 (2000-3940)
Yok (105)	271,43±8,21 (259-292)	3317,38±460,43 (2400-4740)
p	0,091	0,002*



Şekil 11: Kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğanların doğum ağırlıkları

Çalışmaya alınan yenidoğanlar doğdukları aya göre kraniotabes açısından değerlendirildi. Kraniotabesi olan hastaların hepsinin Ekim, Kasım, Aralık, Ocak ve Şubat gibi güneşlenmenin az olduğu son bahar ve kış aylarında doğduğu saptandı. Haziran, Temmuz ve Ağustos'ta doğan bebeklerin hiçbirinde kraniotabes saptanmadı (Şekil 11).



Şekil 12: Kraniotabesin aylara göre dağılımı

Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında Zonguldak'ta güneşlenme oranı yükek olduğundan yaz mevsimi, Kasım, Aralık, Ocak, Şubat ayları ise kış mevsimi olarak değerlendirilip kraniotabes açısından incelendi. Yaz aylarında doğan 46 bebeğin hiçbirinde kraniotabes görülmezken, kış aylarında doğan 98 bebeğin %45,9' unda kraniotabes saptandı. Kraniotabes kış aylarında doğan yenidoğanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$, Tablo 12).

Tablo 12: Kraniotabes mevsim ilişkisi

Mevsim	Kraniotabes var n (%)	Kraniotabes yok n (%)	Total	p
Yaz	0 (0)	46 (100)	46	<0,001 *
Kış	45 (45,9)	53 (54,1)	98	

Diğer yandan, kraniotabesi olan ve olmayan anneler çeşitli perinatal faktörler açısından değerlendirildiğinde; annenin eğitim durumu, mesleği, giyim tarzı ve yaşadığı yer ile kraniotabes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Annenin sigara içiyor olması kraniotabes görülme sıklığını istatistiksel olarak arttırmasa da sigara içen anne bebeklerinin %50'sinde, sigara içmeyen annelerin bebeklerinin ise %27,9'unda kraniotabes saptanması sigaranın klinik olarak kraniotabes riskini arttırabileceğini düşündürmektedir. Tablo 13'te kraniotabes ile bazı perinatal anne faktörleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 13: Kraniotabes ile bazı perinatal anne faktörleri arasındaki ilişki

Annenin		Kraniotabes var n (%)	Kraniotabes yok n (%)	Total	p
Eğitimi	İlköğretim	26 (27,1)	70 (72,9)	96	0,539
	Lise	13 (37,1)	22 (62,9)	35	
	Üniversite	6 (31,6)	13 (68,4)	19	
Mesleği	Ev hanımı	35 (28,9)	86 (71,1)	121	0,778
	İşçi	5 (38,5)	8 (61,5)	13	
	Memur	5 (31,3)	11 (68,8)	16	
Giyimi	Modern	17 (30,9)	38 (69,1)	55	>0,05
	Geleneksel	28 (29,5)	67 (70,5)	95	
Yaşadığı Yer	Kentsel	32 (30,5)	73 (69,5)	105	>0,05
	Kırsal	13 (28,9)	32 (71,1)	45	
Sigara Durumu	Var	7 (50)	7 (50)	14	0,123
	Yok	38 (27,9)	98 (72,1)	136	

Kraniotabes ile anne yaşı, gebelik sayısı ve gebelik özellikleri ilişkisi incelendiğinde anne yaşı ve gebelik sayısının kraniotabes sıklığını etkilemediği görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Kraniotabes ile anne yaşı ve gebelik sayısı arasındaki ilişki

Kraniotabes	Anne Yaşı	Gravida	Parite	Abort	Kürtaj
Var	27,38±5,38 (18-40)	1,87±1,057 (1-5)	1,69±0,79 (1-4)	0,2±0,5 (0-2)	0,07±0,33 (0-2)
Yok	27,42±4,71 (19-43)	2,1±1,32 (1-11)	1,69±0,69 (1-3)	0,27±0,86 (0-8)	0,14±0,44 (0-3)
p	0,975	0,184	0,828	0,665	0,189

Yenidoğan annelerinin gebelikleri boyunca Ca ve D vitamini desteği alıp almadıkları irdelendi. Ca ve D vitamininden herhangi birini alan, Ca ve D vitamin'in her ikisini alan ya da her ikisini almayan grupların kraniotabes ile ilişkisi araştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Annenin D vitamini ve Ca desteğinin kraniotabes ile ilişkisi

Annenin		Kraniotabes var n (%)	Kraniotabes yok n (%)	Toplam	p
Ca Desteği	Var	34 (35,8)	61 (64,2)	95	0,065
	Yok	11 (20)	44 (80)	55	
D Vit Desteği	Var	35 (35,7)	63 (64,3)	98	0,056
	Yok	10 (19,2)	42 (80,8)	52	
Ca+D Vit Desteği	İkisini de alan	34(35,8)	61 (64,2)	95	0,056
	İkisini de almayan	10 (19,2)	42 (80,8)	52	

Kraniotabes görülme sıklığı ile annelerin Ca ve D vitamini desteği alma süreleri ve anne 25(OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kraniotabes olan grupta anne 25(OH) vitamin D düzeyi minimum 4,9 ng/ml- maksimum 36,3 mg/dl iken kraniotabes olmayan grupta bu düzey minimum 8,2 ng/ml- maksimum 35,9 ng/ml idi ($p= 0,410$). Her iki gruptaki bebeklerin anneleri de ortalama minimum 1 ay- maksimum 9 ay Ca ve D vitamin desteği almıştı (Tablo 16).

Tablo 16: Anne 25(OH) vitamin D düzeyi ve Ca-D vit alma süresi

Kraniotabes	Anne Ca-D Vit Destek Süresi (Ay)	Anne 25(OH) vitamin D Düzeyi (ng/ml)
Var	4,52±2,15 (1-9)	22,7± 6,8 (4,9-36,3)
Yok	4,35± 1,8 (1-9)	22± 5,9 (8,2-35,9)
p	0,843	0,410

Kalsiyum ve D vitamini desteği alan anneler ile almayan annelerle ortalama anne 25(OH) vitamin D düzeyi, yenidoğanların 1 aylıkkenki Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar ca/krea düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Vitamin ve mineral desteği alan annelerin ortalama vitamin D düzeyi 22,7±6,2 ng/ml iken, hiç destek almayan annelerinki 21,2±6,3 ng/ml saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: Annenin D vitamin ve Ca desteği ile anne 25(OH) vitamin D ve bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.

Anne Ca+D Vit Desteği (n)	Anne 25(OH) vitamin D (ng/ml)	Yenidoğan 1 Aylık Değerleri					
		Serum Ca mg/dl	Serum P mg/dl	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Krea
İkisini de alan (95)	22,7±6,2 (4,9-36,3)	10,5±0,38 (9,6-11,4)	6,5±0,47 (4,6-7,4)	323,7±90,1 (156-678)	35,1±19,1 (3-92)	29,8±9,7 (10,5-83)	0,59±0,37 (0,04-2,2)
İkisini de almayan (52)	21,2±6,3 (8,2-33,3)	10,5±0,36 (9,8-11,5)	6,5±0,62 (5-7,7)	342,7±13,8 (140-712)	34,1±20,1 (3-100)	31,5±9,5(1 7-65,5)	0,59±0,35 (0,06-1,52)
p	0,263	0,655	0,953	0,435	0,760	0,362	0,950

Güneşlenme D vitamini sentezinde ana kaynak olduğundan annelerin güneşlenme süreleriyle iki grup karşılaştırıldı. Annenin günlük, haftalık ve aylık güneşlenme süreleriyle kraniotabes arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Annelerin ortalama güneşlenme süresi

Kraniotabes	Annenin Gebelik Boyunca Güneşlenme Süresi (saat)		
	Günde	Haftada	Ayda
Var	2,12±1,7 (0,5-8)	13,9±10,6 (3-50)	56,49±42,4 (12-200)
Yok	2,09±1,34 (0,5-6)	14,46±8,9 (3-40)	57,6±35,5 (12-170)
p	0,586	0,441	0,548

Yenidoğanların hepsi 1 aylık olduklarında poliklinik kontrolünde görüldü. Kraniotabes açısından tekrar değerlendirilen 150 yenidoğanın 31'inde (%20,7) kraniotabes izlendi. Yine kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğanlar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 19). Postnatal kraniotabes saptanan 45 yenidoğanın 31'inde (%68,8) 1 aylık iken kraniotabesin devam ettiği gözlemlendi.

Tablo 19: 1 Aylık yenidoğanların kraniotabes açısından cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	1.Ayında Kraniotabes var n (%)	1.Ayında Kraniotabes yok n (%)	Toplam	p
Kız	19 (24,1)	60(75,9)	79	0,380
Erkek	12(16,9)	59 (83,1)	71	
Toplam	31 (20,7)	119 (79,3)	150	

Bir aylık iken izlenen kraniotabesin yenidoğanların gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarıyla ilişkisine bakıldığında, gestasyon haftası ile anlamlı fark gözlenmemesine rağmen doğum ağırlıkları daha az olan yenidoğanlarda 1 aylıkken kraniotabesin daha fazla sebat ettiği izlendi ($p<0.001$, Tablo 20).

Tablo 20: Bir aylık iken saptanan kraniotabesin gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile ilişkisi

1 Aylık iken Kraniotabes (n)	Gestasyon Haftası (gün)	Doğum Ağırlığı (gr)
Var (31)	268,3±7,4 (256-281)	2899,5±448,3 (2000-3780)
Yok (119)	271,2±8,1 (259-292)	3316,6±458,2 (2400-4740)
p	0,100	<0,001*

Hastaların beslenme şekilleri sorgulandı. Yüzelli yenidoğanın 86'sı (%57,3) anne sütü ile 4'ü (%2,7) mama ile 60'ı (%40) anne sütü ve mama ile beslenmekteydi. Bebeklerin beslenme şekilleriyle 1 aylıkken görülen kraniotabes arasındaki ilişki incelendiğinde beslenme şeklinin kraniotabes üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,086$, Tablo 21). Fakat mama ile beslenen 4 bebekte kraniotabes izlenmemiş olması klinik olarak anlamlı bulunmuştur. 1 aylıkken saptanan kraniotabes ile bebeğin D vitamini desteği arasındaki ilişkiye bakıldığında D vitamini almayan bebek sayısı az olduğundan D vitamini desteği ile kraniotabes görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.634$). Yüzelli bebeğin 143'ü (%95,3) D vitamini desteği alırken sadece 7 bebeğe (%4,7) D vitamini desteği başlanmamıştı.

Tablo 21: Bebeklerin beslenme durumları ve D vit desteği

1 Aylık Bebeğin		1 Aylık iken Kraniotabes var n (%)	1 Aylık iken Kraniotabes yok n (%)	Toplam	p
Beslenme Durumu	Anne Sütü	14 (16,3)	72 (83,7)	86	0,086
	Mama	0 (0)	4 (100)	4	
	Karışık	17 (28,3)	43 (71,7)	60	
D Vitamini Desteği	Alan	29 (20,3)	114 (79,7)	143	0,634
	Almayan	2 (28,6)	5 (71,4)	7	

Bebeklerin 1 aylık kontrollerinde alınan Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca/kreatinin düzeyleri ile bebeklerde 1 aylıkken gözlenen kraniotabes arasındaki ilişki karşılaştırıldığında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 22). Ancak postnatal taburculuk sırasında saptanan kraniotabes açısından incelendiğinde sadece bebekten 1 aylıkken alınan PTH düzeyi ile kraniotabes arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Doğumdan hemen sonra kraniotabes saptanan bebeklerin 1 aylıkkenki PTH düzeyleri $39,8 \pm 21,9$ pg/ml saptanırken, kraniotabesi olmayan bebeklerde bu değer $32,6 \pm 17,9$ pg/ml bulunmuştur ($p=0,03$, Tablo 23).

Tablo 22: 1 aylıkken saptanan kraniotabes ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

1 Aylıkken Kraniotabes	Bebekler 1 Aylıkken					
	Serum Ca mg/dl	Serum P mg/dl	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Var	$10,50 \pm 0,42$ (9,8-11,5)	$6,60 \pm 0,53$ (5,5-7,4)	$318,0 \pm 67,2$ (214-466)	$39,30 \pm 21,49$ (3-92)	$32,62 \pm 13,35$ (11,6-83)	$0,70 \pm 0,44$ (0,1-1,82)
Yok	$10,50 \pm 0,36$ (9,6-11,4)	$6,50 \pm 0,54$ (4,6-7,7)	$333,0 \pm 104,9$ (140-712)	$33,50 \pm 18,75$ (3-100)	$30,19 \pm 8,72$ (10,5-65,5)	$0,56 \pm 0,33$ (0,04-2,23)
p	0,470	0,263	0,717	0,092	0,217	0,124

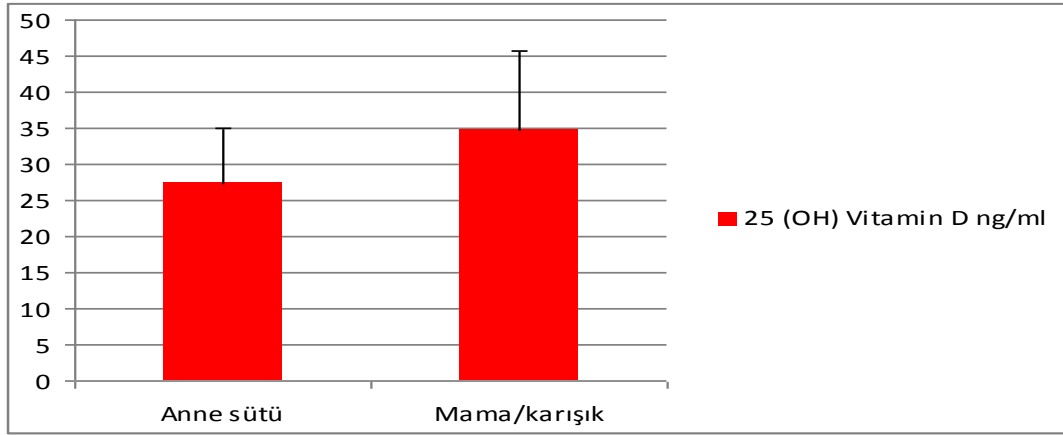
Tablo 23: Doğumdan hemen sonra saptanan kraniotabes ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

Kraniotabes	Bebekler 1 Aylıkken					
	Serum Ca mg/dl	Serum P mg/dl	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Var	10,40±0,42 (9,6-11,5)	6,60±0,56 (5-7,4)	312,8±64,5 (156-466)	39,8±21,9 (3-92)	31,7±12,5 (11,6-83)	0,61±0,42 (0,1-1,82)
Yok	10,5±0,35 (9,8-11,4)	6,50±0,54 (4,6-7,7)	337,2±109 (140-712)	32,6±17,9 (3-100)	30,2±8,5 (10,5-65,5)	0,58±0,33 (0,04-2,23)
p	0,053	0,176	0,387	0,03*	0,499	0,972

Bebeklerin beslenme şekilleri ile 1 aylıkken bakılan serum Ca, P, ALP, 25(OH) vitamin D, PTH ve idrar ca/krea düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde serum Ca, P, ALP, PTH ve idrar ca/krea düzeyleri arasında anne sütü ile beslenenlerle mama ya da karışık beslenen bebekler arasında fark saptanmadı. Sadece anne sütü alan bebeklerin 25(OH) vitamin D düzeyleri ortalama 27,5± 7,5 ng/ml iken mama ya da anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerinki 34,8±10,9 ng/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001, Tablo 24).

Tablo 24: Bebeklerin beslenme şekilleri ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

Beslenme Şekli	1 Aylık Yenidoğanın					
	Serum Ca mg/ml	Serum P mg/ml	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Anne sütü	10,50±0,35 (9,7-11,4)	6,40±0,53 (4,6-7,6)	342,2±98 (196-712)	32,7±18,9 (3-100)	27,5±7,5 (10,5-56,5)	0,57±0,40 (0,1-2,2)
Mama/karışık	10,48±0,40 (9,6-11,5)	6,60±0,52 (5,4-7,7)	313,5±97 (140-606)	37,46±19,90 (3-92)	34,8±10,9 (15,2-83)	0,61±0,30 (0,04-1,55)
p	0,277	0,116	0,052	0,128	<0,001*	0,098



Şekil 13: Bebeklerin beslenme şekillerine göre D vitamini düzeyi

Annenin giyim şekli ile annenin 25(OH) vitamin D ve bebeklerin 1 aylıkken alınan Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar ca/kr düzeyleri karşılaştırıldığında annelerin giyim tarzları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 25).

Tablo 25: Annenin giyim tarzı ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki.

Annenin Giyimi	Anne 25(OH) vitamin D ng/ml	1 Aylık Yenidoğanın					
		Serum Ca mg/ml	Serum P mg/ml	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Modern	23,12±6,45 (4,9-35,9)	10,40±0,33 (9,8-11,3)	6,60±0,45 (5,4-7,5)	322±97,15 (140-712)	35,63±19,10 (5,13-92)	31,7±7,3 (16-48,3)	0,57±0,30 (0,11-1,4)
Geleneksel	21,7±6 (8,2-36,3)	10,5±0,4 (9,6-11,5)	6,50±0,58 (4,6-7,7)	334,5±99 (156-705)	34,26±19,70 (3-100)	30±11,1 (10,5-83)	0,59±0,40 (0,04-2,20)
p	0,184	0,218	0,290	0,626	0,599	0,051	0,833

Ailenin yaşadığı yer ile bebeklerin 1 aylıkken alınan Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, idrar ca/krea düzeyleri karşılaştırıldığında sonuçlarla kırsal kesimde ya da kentte yaşayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 26). Annenin yaşadığı yer ile D vitamini düzeyleri arasındada fark izlenmedi (Tablo 27).

Tablo 26: Annenin yaşadığı yer ile bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D, İdrar Ca/kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki

Yaşadığı Yer	1 Aylık Yenidoğanın					
	Serum Ca mg/ml	Serum P mg/ml	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH) vitamin D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Kentsel	10,50±0,37 (9,7-11,4)	6,50±0,53 (4,6-7,5)	331±108,3 (140-712)	34,8±18,6 (3-92)	30,50±7,76 (11,6-56,5)	0,60±0,37 (0,04-2,23)
Kırsal	10,50±0,38 (9,6-11,5)	6,50±0,55 (5,5-7,7)	327,2±70,3 (156-555)	34,60±21,37 (3-100)	31±13,6 (10,5-83)	0,55±0,33 (0,1-1,55)
p	0,278	0,831	0,496	0,737	0,326	0,447

Tablo 27: Anne yaşadığı yer ile D vitamini arasındaki ilişki

Yaşadığı Yer	Anne 25(OH) vitamin D	p
Kentsel	22,7±5,7 (4,9-35,9)	0,152
Kırsal	21,0±7,2 (8,2-36,0)	

D vitamini eksikliği açısından bakıldığında D vitamini düzeyine göre <15 ng/ml; eksiklik, 15-20 ng/ml arası; yetersizlik ve >20 ng/ml ise normal olarak kabul edildi (203). Yüzelli yenidoğanın 4'ünde (%2,7) D vitamini eksikliği, 11'inde (%7,3) D vitamini yetersizliği mevcuttu. Yüzelli yenidoğanın 135'inde (%90) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda idi (Tablo 28).

Tablo 28: Yenidoğan Vitamin D düzeyleri ile kraniotabes arasındaki ilişki

1 Aylık Yenidoğan 25(OH) vitamin D Düzeyi n (%)	1 Aylıkken Kraniotabes var n (%)	1 Aylıkken Kraniotabes yok n (%)	Toplam
Eksiklik (<15 ng/ml) 4 (2,7)	2 (50)	2 (50)	4
Yetersizlik (15-20 ng/ml) 11 (7,3)	3 (27,3)	8(72,7)	11
Normal (>20 ng/ml) 135 (90)	26 (19,3)	103 (80,7)	135
p	0,320		

Maternal D vitamini eksikliği araştırıldı. Anne D vitamini düzeyine göre <25 ng/ml eksiklik, 25-32 ng/ml yetersizlik, >32 ng/ml normal olarak kabul edildi (202). Yüzelli annenin 103'ünde (%68,7) D vitamini eksikliği, 41'inde (%27,3) D vitamini yetersizliği saptandı. Yüzelli annenin sadece 6'sında (%4) D vitamini düzeyleri normal sınırlarda idi. Anne D vitamin düzeyleri ile bebeklerde taburculukta ve 1 aylıkken saptanan kraniotabes arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29: Maternal 25(OH)D düzeyleri ile kraniotabes arasındaki ilişki.

Anne 25(OH) vitamin D Düzeyi n (%)	Doğumda Kraniotabes var n (%)	Doğumda Kraniotabes yok n (%)	1 Aylıkken Kraniotabes var n (%)	1 Aylıkken Kraniotabes yok n (%)
Eksiklik (<25 ng/ml) 103 (68,7)	28 (27,2)	75 (72,8)	19 (18,4)	84 (81,6)
Yetersizlik (25-32 ng/ml) 41 (27,3)	14 (34,1)	27 (65,9)	9 (22)	32(78)
Normal (>32 ng/ml) 6 (4)	3 (50)	3 (50)	3(50)	3(50)
p	0,524		0,197	

Yaz ve kış aylarında doğan yenidoğanlar, 1 aylık iken saptanan Ca, P, ALP, PTH, 25(OH) vitamin D ve idrar Ca/kreatinin düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 30). Yaz aylarında doğan annelerin 25(OH) vitamin D düzeyi ortalama $23,3 \pm 6,7$ iken kış aylarında doğanlarınki ortalama $22,7 \pm 5,8$ saptandı ($p=0,418$). 1 aylık iken bakılan yenidoğan 25(OH) vitamin D ortalama değeri ise yaz aylarında doğanlarda $30,5 \pm 10,2$ iken kış aylarında doğanlarda $30,9 \pm 9,9$ idi ($p=0,74$).

Tablo 30: Bazı biyokimyasal parametrelerinin mevsimlerle ilişkisi

Doğduğu Mevsim	Anne 25(OH) vitamin D ng/ml	1 Aylık Yenidoğanın					
		Serum Ca mg/ml	Serum P mg/ml	ALP U/L	PTH pg/ml	25(OH)2D ng/ml	İdrar Ca/Kr
Yaz	23,3±6,7 (8,2-33,4)	10,5±0,34 (9,8-11,4)	6,5±0,57 (4,6-7,6)	310,8±79,4 (140-495)	31,2±17,2 (3-83)	30,5±10,2 (10,5-65,5)	0,55±0,34 (0,04-2,2)
Kış	22,7±5,8 (4,9-36,3)	10,5±0,4 (9,6-11,5)	6,5±0,52 (5-7,7)	333,8±103,6 (156-712)	36,3±20,3 (3-100)	30,9±9,9 (11,6-83)	0,6±0,37 (0,1-1,82)
p	0,418	0,627	0,702	0,425	0,120	0,74	0,631

5. TARTIŞMA

Kraniotabes; multiple skleroz gibi immun mediator hastalıklar, rikets, A hipervitaminozu, osteogenezis imperfekta, hidrosefali, konjenital sifiliz gibi birçok hastalıkla ilişkili olarak kafatası kemiklerinin yumuşamasıdır. Fakat sağlıklı yenidoğanlarda kraniotabes ilk 3 ay fizyolojik kabul edilir, tedavi edilmez ve bu yenidoğanlarda ek tetkike gerek duyulmaz. Daha önce yapılan çalışmalarda sayı azlığı nedeniyle kraniotabesli bebeği olan annelerin D vitamini düzeyleriyle kraniotabessiz bebeği olan annelerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda gebelikte ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinin iskelet sistemi dışında birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırladığı bildirilmiştir (9,10). D vitamininin aktif formunun (1,25 dihidroksivitamin D) kalsiyum metabolizmasını düzenlemeye ek olarak birçok fonksiyonu vardır. İmmun cevabın düzenlenmesinde, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunun düzenlenmesinde ve bu durumlarla ilişkili birçok hastalıkla (osteoartirit, diabet, kanser, kardiovasküler hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, multiple skleroz, tuberküloz) doğrudan ilişkilidir (65). İntrauterin ya da infant döneminde maruz kalınan geçici D vitamini eksikliğinin çocukluk çağında tip 1 diyabetes mellitus (DM) ya da ileriki yaşlarda kemik kütlelerinin azalmasına neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (10,16). Ayrıca çocukluk çağı astımı (17), infantlarda alt solunum yolu enfeksiyonları (18) hatta şizofreni (19) için artmış risk söz konusudur. Bu yüzden eğer sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniotabes intrauterin maruz kalınan D vitamini eksikliğinin göstergesi ise ve bu durum çocukluk döneminde de sebat ederse, ileriki yaşlarda çok daha fazla sağlık problemlerine neden olabilir. 2008 yılında Japonya’da yapılan bir çalışmada yenidoğan bebeklerdeki “fizyolojik” kraniotabes sıklığının D vitamini düşüklüğü ile ilişkili olduğu ve bu durumun intrauterin dönemde maruz kalınan D vitamini eksikliğinin bir sonucu olduğu vurgulanmıştır (211).

Bu çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniotabesin gerçekten fizyolojik olup olmadığı, D vitamini eksikliği ile ilişkisi ve kraniyotabesi olan yenidoğanlarda tedavi gerekip gerekmediği araştırılmıştır. Çalışmamıza Zonguldak

Bülent Ecevit Tıp Fakültesi Hastanesi'nde miadında doğan 79'u (%52,7) kız, 71'i (%47,3) erkek toplam 150 yenidoğan dahil edildi.

Genellikle sağlıklı yenidoğanların %30'unda kraniotabes saptanır ve bu genellikle 2-3.ayda kendiliğinden kaybolur (1,2). 2008 yılında Yorifuji ve ark. (211) Japonya'da yaptıkları bir çalışmada yenidoğanların %22'sinde kraniotabes saptanmış ve kraniotabesi olan yenidoğanların %27'sinde 1 aylıkken kraniotabesin devam ettiği gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise 150 yenidoğanın 45 'inde (%30) kraniotabes saptandı. Bir aylıkken yapılan kontrollerde kraniotabesli 45 hastanın 31'inde (%68,8) kraniotabesin sebat ettiği izlendi. Kraniotabes saptanan 45 hastanın 26'sı (%32,9) kız, 19'u (%26,8) erkekti. Kraniotabesi olmayan 105 hastanın 53'ü (%67,1) kız, 52'si (%73,2) erkekti. Cinsiyet ile kraniotabes görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,521$).

Yorifuji ve ark. (211) yaptığı çalışmada kraniotabes görülme sıklığı; anne yaşı, gebelik sayısı, doğum ağırlığı ve gestasyon haftasıyla karşılaştırılmış ve bu parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte gestasyon haftası ve doğum ağırlığı daha az olan bebeklerde kraniotabesin daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise kraniotabes ile gestasyon haftası arasında anlamlı fark saptanmaz iken kraniotabes ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,002$). Kraniotabesi olan yenidoğanların ortalama doğum ağırlıkları $3027\pm486,11$ gr iken, kraniotabesi olmayanların ortalama doğum ağırlıkları ise $3317,38\pm460,43$ gr bulunmuştur. Kraniotabesli bebeği olan annelerin yaşları 18-40 yaş arasında iken kraniotabesi olmayan bebeklerin annelerinin yaşları 19-43 yaş arasında değişmekte idi. Anne yaşı ile kraniotabes arasında bizim çalışmamızda da istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,975$). Kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğanlar, annenin gebelik sayısı, parite, abort ve kürtaj sayısı açısından karşılaştırıldıklarında da gruplar arasında yine anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda ailenin sosyoekonomik düzeyi ile kraniotabes arasındaki ilişki de incelendi. Yüzelli annenin 96'sı (%64) ilköğretim mezunu, 35'i (%23,3) lise mezunu, 19'u (%12,7) ise üniversite mezunu idi. İlköğretim mezunu annelerin bebeklerinin 26'sında (%27,1), lise mezunu annelerin bebeklerinin 13'ünde (%37,1), üniversite mezunu anne bebeklerinin ise 6'sında (%31,6) kraniotabes saptandı. Yine annelerin 121'i (%80,7) ev hanımı, 13'ü (%8,7) işçi, 16'sı (%10,7)

memur idi (Tablo 13). Annelerin mesleği ve eğitim düzeyleri ile kraniotabesli bebek doğurma oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Güven ve ark. (212) yaptığı çalışmada da yenidoğan kordon kanı D vitamini düzeyi ile anne eğitim düzeyi, mesleği, gebelik sayısı bebeklerin cinsiyeti annelerin giyim tarzı, vitamin desteği alıp almama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sigaranın bebekte kraniotabes insidansını etkileyip etkilemediğine bakıldığında, annenin sigara içiyor olması gebelikte sigara içen anne sayısının az olması nedeniyle kraniotabes görülme sıklığını istatistiksel olarak arttırmadığı görüldü. Fakat sigara içen anne bebeklerinin %50'sinde, sigara içmeyen annelerin bebeklerinin ise %27,9'unda kraniotabes saptanması sigaranın klinik olarak kraniotabes riskini arttırdığını düşündürmektedir (Tablo 13). Litaratürde sigara ile kraniotabes, rikets ya da D vitamini düzeyi arasındaki ilişki açısından yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Yeterli güneş ışığı, kişinin yaşına, güneşe hassasiyetine, bulunduğu yerin enlemine, mevsime, günün hangi saati olduğuna ve ne kadar cilt bölgesinin güneş ışığına doğrudan temas ettiğine göre değişir. Genç erişkinlere minimal eritem yapacak kadar tüm vücuda güneş ışığı maruziyeti sağlandığında dolaşımdaki 25(OH) vitamin D düzeyi 20ng/ml kadar artmaktadır. Oral olarak tek doz ergokalsiferol 10000-25000 IU verildikten 24 saat sonra ise dolaşımdaki 25(OH) vitamin D düzeyi 12-48 ng/ml artmaktadır. Yaz mevsiminde açık renk cilde sahip bir insanın tüm vücudu yaklaşık 30 dakika minimal eriteme yapacak dozda UVB'ye maruz kalırsa yaklaşık 20 000 IU D vitamini sentezler. Cam ve plastik güneş ışığının çoğunu emer (213). En önemli D vitamini kaynağı güneş ışığı olması nedeniyle (gün içi 10:00-15:00 arası) çalışmamızda annelere günlük, haftalık ve aylık ortalama güneş ışığına çıkma süreleri sorulmuştur ve güneşlenme süresinin kraniotabes ile ilişkisi irdelenmiştir. Kraniotabesi olan ve olmayan yenidoğan annelerin hepsinin günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak sürede günde en az yarım saat güneş ışığına çıktıkları öğrenildi. İki grup arasında annelerin güneşlenme süresi ile kraniotabes arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (Tablo 18). 2009 yılında Akman A'nın (214) Ankara'da yaptığı uzmanlık tezinde de D vitamini düzeyi ile çocukların saat 10:00-15:00 arası güneşe çıkma süreleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. D vitamini eksikliği ve D vitamini yetersizliği olan ve D vitamini düzeyi normal olan 3 grupta

da çocukların güneş ışığına çıkma süresi ortalama 20 dk/gün üzerinde saptanmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Orhan F.'nin (215) 2006 yılında Erzurum'da yaptığı uzmanlık tezinde 0-6 aydan oluşan 140 nütrisyonel riketsli ve 200 sağlam çocuktan oluşan 2 grup güneşlenme süreleri açısından karşılaştırıldığında bebeklerin güneşlenme saati açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, vaka anneleri ve kontrol anneleri arasında güneşlenme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Kırsal kesimde yaşayan gebelerin güneş ışığından daha fazla faydalandığı düşünülerek kırsal kesimde yaşayanlarla, sanayileşmiş kentsel kesimde yaşayanların bebeklerinde kraniotabes oranları karşılaştırıldı. Yüzelli annenin 105'i (%70) kentsel, 45'i (%30) kırsal kesimde oturuyordu. Kentsel kesimde oturan anne bebeklerinin %30,5'unda kraniotabes saptanırken, kırsal kesimde oturan anne bebeklerinin %28,9'unda kraniotabes saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 13). Kırsal kesimde oturan annelerin ortalama vitamin D düzeyi $21 \pm 7,1$ ng/ml iken kentte oturan annelerinki $22,7 \pm 5,7$ ng/ml saptanmıştır ($p=0,152$) (Tablo 13). Yine kırsal ve kentsel kesimde oturan annelerin bebeklerinin 1 aylıktaki Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D, idrar ca/kr düzeyleri karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 26). Kuzey Hindistan'da Sachan ve arkadaşlarının (216) yaptığı bir çalışmada da kırsal ve kentsel kesimde yaşayan gebelerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yaptıkların çalışmaya 117 yenidoğan bebek dâhil edilmiş ve yenidoğanların kord kanındaki 25(OH) vitamin D düzeyinin maternal 25(OH) vitamin D düzeyleriyle korele olduğu izlenmiştir. Şubat 2009 yılında Dr. Alkım Akman'ın Ankara'da yaptığı '1-16 yaş çocuklarda D vitamini düzeyi ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi' konulu uzmanlık tezinde kırsal ve kentsel kesimde yaşayan çocukların 25 (OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kırsal kesimde yaşayan çocukların ortalama D vitamini düzeyleri $35,6 \pm 13,8$ ng/ml iken, kentsel kesimde yaşayan çocukların D vitamini düzeyleri ise ortalama $40,26 \pm 15,20$ ng/ml saptanmıştır (214).

Hollanda'da koyu tenli olma veya kapalı (peçe gibi) giyinme tarzı gibi D vitamini eksikliğinin risk faktörleri olan gebelerin bebeklerinde, D vitamini eksikliğinin prevalansını belirlemek için yapılan bir çalışmada, risk grubunu 166

koyu tenli ve/veya kapalı giyinen anne bebeği, kontrol grubunu ise açık tenliler oluşturmuştur. Sonuçta her iki grup arasında bebeklerde kordda D vitamini eksikliği prevelansı istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (%63,3 ve %15,8; $p<0,001$) (52). Adana’da 2001 yılında Güzel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başı açık ve başı kapalı toplam 60 annenin serum 25(OH) vitamin D, ALP ve kemik dansitesi değerlendirilmiştir. Başı açık annelerin serum 25(OH) vitamin D düzeyi ortalama 5,9 ng/ml, ALP ve kemik dansite değerleri normal saptanırken, başı kapalı annelerin ortalama serum 25-OH vitamin D düzeyleri 33,1 ng/ml, ALP seviyeleri yüksek, kemik dansiteleri azalmış bulunmuştur (217). Alagöl ve arkadaşlarının İstanbul’da yaptığı bir çalışmada başı açık, yüz-el açık ancak baş kapalı ve yüzü kapalı (arşafalı) kadınların serum 25(OH) vitamin D düzeyleri ölçölmüş, başı açık kadınların serum 25(OH) vitamin D düzeyi 56nmol/l (22,4 ng/ml) saptanırken, başı kapalı kadınlarda bu düzey 32 nmol/l (12,8 ng/ml), arşafalı kadınlarda ise 9 nmol/l (3,6 ng/ml) bulunmuştur (218). Bizim alışmamızda ise annelerin giyim tarzıyla kraniotabes arasındaki ilişkiye bakıldığında, geleneksel ya da modern giyim tarzına sahip annelerin bebeklerinde kraniotabes görölme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 13). Çalışmamızda geleneksel giyinen, başı kapalı annelerin ortalama D vitamini düzeyleri $21,7\pm6,0$ ng/ml iken modern giyinen, başı açık annelerin ortalama D vitamini düzeyleri $23,12\pm6,45$ ng/ml saptanmış olup bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0,184$, Tablo 27). Yine bebeklerin 1 aylık iken bakılan 25(OH) vitamin D düzeyleri ile annenin giyim şekli arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,051$).Modern giyinen anne bebeklerinin ortalama vitamin D düzeyi $31,7\pm7,3$ ng/ml iken, geleneksel giyinen anne bebeklerinininki $30,0\pm11,1$ ng/ml saptanmıştır.

Son zamanlarda birçok farklı ölkede yapılmış çalışmalar maternal 25(OH) vitamin D düzeyi ile bebek 25(OH) vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi doğerulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görölün D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir (191, 192, 193). Maternal 25(OH) vitamin D düzeyleri doğumun gerçekleştiği mevsimle yakın ilişki göstermektedir. Yaz ve sonbahar aylarında doğum yapan annelerin 25(OH) vitamin D düzeyleri, kış ve ilkbahar aylarında doğum yapanlara oranla daha yüksek

bulunmuştur (193,219,220). Yine Özkan ve ark. yaptığı başka bir çalışmada nütrisyonel rikets tanısı alan hastalardan yaz aylarında tanı alanların 25(OH) vitamin D düzeyi kış aylarında doğanlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$) (210). Bizim çalışmamızda Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül ayları Zonguldak'ta güneşlenme oranı yükek olduğundan yaz mevsimi, Kasım, Aralık, Ocak ve Şubat ayları ise kış mevsimi olarak değerlendirilip kraniotabes mevsimlerle ilişkisi incelendi. Yaz aylarında doğan 46 bebeğin hiçbirinde kraniotabes görülmezken, kış aylarında doğan 98 bebeğin %45,9'unda kraniotabes saptandı. Kraniotabes kış aylarında doğan yenidoğanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.001$, Tablo 12). Fakat çalışmamızda yaz ve kış aylarında doğan bebeklerin ve annelerinin 25(OH) vitamin D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 1 aylıkken bakılan yenidoğan 25(OH) vitamin D ortalama değeri yaz aylarında doğanlarda $30,5\pm10,2$ iken kış aylarında doğanlarda $30,9\pm9,9$ idi ($p=0,74$). Annelerin 25(OH) vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında da yaz aylarında doğum yapan annelerin 25(OH) vitamin D düzeyi ortalama $23,3\pm6,7$ iken kış aylarında doğum yapanlarınki ortalama $22,7\pm5,8$ saptandı ($p=0,418$, Tablo 30). Buna annelerin hava kirliliği ve sıkışık yerleşimli binalar nedeniyle güneş ışığından yeterince faydanamamalarının neden olabileceği düşünüldü.

Yakın zamanda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini verilmesinin serum 25-OHD düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiştir (205). Bu nedenle gebelerde genel olarak günde en az 2000 IU D vitamini suplemantasyonu yapılması ve D vitamini suplemantasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir (206,207). Hollis 2011 yılındaki değerlendirmesinde gebelikte D vitamini düzeyinin 40- 60 ng/ml olması gerektiğini ve bu düzeylerin sağlanabilmesi için vitamin D ihtiyacının 4000 IU/gün olduğunu bildirmiştir (46).

Süt verme döneminde 4000-6000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütündeki D vitamini düzeyinin yeterli duruma gelebileceği konusunda çalışmalar olmakla birlikte bu dönemde de 2000 IU D vitaminin yeterli olduğu kabul edilmektedir. Londra'da yapılan bir çalışmada gebelikteki D vitamini durumunu belirlemek, günlük ve tek doz D vitamini desteğinin etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada Hindistanlı, Ortadoğulu, siyah ve beyaz ırktan 27. gebelik haftasındaki 180 gebe üç tedavi grubuna ayrılmış; birinci gruba tek doz oral 200,000 IU D

vitamini, ikinci gruba doğuma kadar günlük 800 IU D vitamini verilmiş, üçüncü gruba ise tedavi verilmemiştir. Sonuçta, D vitamini desteği verilen gruplarda maternal 25(OH) vitamin D düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamış, kord düzeyleri de anlamlı olarak D vitamini desteği ile artmıştır. Tek veya günlük doz tedavinin 25(OH) vitamin D düzeylerini anlamlı olarak iyileştirdiği gözlenmiştir (221). Gebelik boyunca anneye uygulanan D vitamini suplementasyon dozu ile (dolayısıyla maternal 25(OH) vitamin D düzeyi ile) kord kanında ölçülen 25(OH) vitamin D ve kalsiyum düzeyleri de yakın ilişki göstermektedir. Örneğin 1980 yılında 1139 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, gebeliğin 12. haftasından itibaren 400 IU/gün vitamin D alan ve D vitamini içermeyen plasebo alan gebelerin, gebeliğin 24. ve 34. haftalarında alınan kordon kanı ile bebeklerinden postnatal altıncı gününde alınan kan örnekleri 25(OH) vitamin D, kalsiyum, fosfor açısından karşılaştırılmıştır. 25(OH) vitamin D düzeyi, D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin kordon kanında ve bebeklerinde daha yüksek bulunurken, postnatal altıncı günde bakılan kalsiyum düzeyleri de D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (222). Başka bir çalışmada ise gebeliğin 28-32. haftasından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu uygulanan gebeler ile plasebo verilenler karşılaştırılmış ve D vitamini suplemante edilen grupta maternal kalsiyum düzeyleri daha yüksek saptanırken kordon kanında kalsiyum düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Ancak D vitamini suplemante edilen annelerin bebeklerinde postnatal üçüncü ve altıncı günde kalsiyum düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (223). Yine gebeliklerinin altıncı ayından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu alan anneler ile sadece diyet yoluyla D vitamini alan annelerin (kontrol grubu) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kordon kanı örneklerinde 25(OH) vitamin D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri, D vitamini suplementasyonu alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (224). Bizim çalışmamıza alınan 150 annenin 95'i (%63,3) ortalama 500 IU D vitamini ve 125 mg Ca içeren vitamin-mineral kompleksini birlikte ortalama 4-6 ay kullanırken, 52'si (%34,7) gebelik boyunca D vitamini ve mineral desteği almamıştır. Sadece 3 anneye (%2) sağlık ocağında 1200 IU D vitamini desteği başlanmıştır. Kraniotabesi olan ve olmayan bebekler, annelerinin gebelikte Ca ve D vitamini alma durumu ve süresine göre değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmamıştır. Annesi vitamin ve mineral desteği alan 95 hastanın 34'ünde (%35,8) kraniotabes saptanırken, annesi vitamin ve mineral desteği almayan 52 hastanın 10'unda (%19,2) kraniotabes izlenmiştir ($p=0,052$, Tablo 15). Vitamin ve mineral preparatı kullanan grupta ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi $22,67\pm6,20$ ng/ml saptanırken kullananmayan grupta ise $21,1\pm6,3$ ng/ml saptanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,263$, Tablo 16). Bunun nedeni olarak gebelerin aldığı 500 IU D vitamini dozunun düşük olduğu ya da gebeliğinde vitamin preparatı kullandığını ifade eden grubun, düzenli ilaç kullanmamış olabileceği düşünülebilir. Bunu aydınlatmak için de daha geniş kapsamlı, kontrollü çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Aynı şekilde 1-24 ay arasındaki süt çocuklarında 25(OH) vitamin D düzeylerini saptamak için yapılan bir çalışmada annelerin D vitamini kullanımıyla bebeklerin serum 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında bir bağlantı bulunmamıştır (225).

Anne sütü de D vitamini açısından fakirdir ve yaklaşık olarak 10-60 U/L D vitamini içerir (49). Wisconsin'de Greer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenen ve anne sütüne ek olarak D vitamini ile güçlendirilmiş mama ile beslenen 48 bebek karşılaştırılmış ve mama ile beslenen bebeklerde bizim çalışmamızda olduğu gibi serum 25-OH vitamin D düzeyi daha yüksek bulunmuştur (226).

Kutluk ve arkadaşları (227) İstanbul' da Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde raşitizm tanısı almış 42 hastayı değerlendirmişler ve vakaların %90'ının D vitamini desteği almaksızın anne sütü ile beslendikleri ve yetersiz güneş ışığı aldıklarını belirtmişlerdir. Yetersiz D vitamini desteği ve yetersiz güneş ışığına maruziyetin raşitizm oluşumunda en önemli risk faktörü olduğu kanısına varmışlardır. Nishikura ve arkadaşlarının (228) Japonya' da yaptıkları çalışmada beş yıllık dönemde tespit edilen 20 raşitizm vakasının tamamının D vitamini desteği almayan bebekler olduğunu bildirmişlerdir. Pedersen ve arkadaşları (229) Danimarka' da 10 yıllık bir sürede tanı konulan raşitizm vakalarını değerlendirmişler ve tespit edilen 40 vakanın hiçbirinin D vitamini desteği almadıkları saptamışlardır. Weisberg ve arkadaşları (230), Amerika' da 1986-2003 yılları arasında 22 sağlık merkezinde teşhis edilen 166 raşitizm vakasını değerlendirmişlerdir. Vakaların % 96' sının D vitamini desteği almadan anne sütü ile beslendikleri ve %91'inin siyah ırktan

olduğu görülmüştür. Çalışmada raşitizm oluşumunda en önemli risk faktörünün yetersiz D vitamini desteği olduğu vurgulanmıştır. Erzurum'da 1998 yılında yapılan bir çalışmada 0-3 yaş grubunda rikets sıklığı %6 bulunmuştur (93). Yine Ankara'da yapılan başka bir çalışmada 2002-2003 yıllarında bir yıllık dönemde polikliniğe başvuran 0-3 yaş grubu çocuklarda rikets sıklığı %6,8 saptanmıştır (231). Bu araştırmalarda rikets tanısı alan çocukların D vitamini alımının düşük olduğu vurgulanmıştır. 2005 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan ücretsiz D vitamini programının olumlu etkileri sonucunda Erzurum bölgesinde Özkan ve arkadaşlarının Mart 2007 ve Şubat 2008 tarihleri arasında yaptıkları bir çalışmada 0-3 yaş grubundaki rikets sıklığının %0,09'a düştüğü gösterilmiştir (210). Nisan 2011-Nisan 2013 tarihleri arasında yaptığımız bizim çalışmamızda ise yenidoğanların 143'ü (%95,3) vitamin D desteği alırken sadece 7'si (% 4.7) vitamin D desteği almıyordu. Bu da bize Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılında başlattığı ücretsiz D vitamini desteği programının etkili bir şekilde yürütüldüğünü göstermektedir.

Yorifuji ve ark.'nın (211) Japonya'da 1120 sağlıklı bebekle yaptıkları çalışmada kraniotabesi olan bebeklerle kraniotabesi olmayan bebekler beslenme şekilleri açısından karşılaştırıldıklarında mama ile ya da karışık beslenen bebeklerin 25(OH) vitamin D, P düzeyi ve idrar ca/kreatinin oranı anne sütü ile beslenen bebeklere göre daha yüksek, ALP ve PTH düzeyi ise daha düşük saptanmıştır. Ca düzeyleri arasında ise 2 grup arasında fark saptanmamıştır. Anne sütü ile beslenenlerin %56.9' unda 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml iken %17'sinde 25(OH)D düzeyi <5 ng/ml ve %9,8'inde PTH düzeyi >60 pg/ml saptanmıştır. Mama ile ya da anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerin hepsinde 25(OH) vitamin D düzeyi >10ng/ml hatta birkaçında 30 ng/ml ve sadece bir tanesinde PTH>60 ng/ml saptanmıştır. Japonya'da yenidoğanlara vitamin D desteği verilmemektedir. Bizim çalışmamıza alınan 150 yenidoğanın 86'sı (%57,3) anne sütü ile, 4'ü (%2,7) sadece mama ile, 60'ı (%40) ise karışık (anne sütü + >40cc/gün mama ile) beslenmekteydi. Yenidoğanların 143'ü (%95,3) vitamin D desteği alırken sadece 7'si (% 4.7) vitamin D desteği almıyordu. Kraniotabesi olan ve olmayan bebekler ile beslenme ve D vitamin desteği alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,086, p=0,634). D vitamini desteği başlanma zamanıyla kraniotabes arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Yenidoğanların %95.3'üne yaklaşık

15.günde 3 damla vitamin D desteği sağlık ocağı tarafından başlanmıştı. Bizim alışmamızda Yorifuji ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi anne sütü ile beslenen bebeklerin D vitamini düzeyi mamayla/karışık beslenen bebeklere göre istatistiksel olarak daha düşük idi ($p<0,01$) fakat PTH, ALP, P, idrar ca/kreatinin düzeyi arasında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Anne sütü ile beslenen bebeklerde 25(OH) vitamin D düzeyi ortalama $27.5\pm7,5$ ng/ml iken mama/karışık beslenenlerde $34,8\pm10,9$ ng/ml idi. Bizim alışmamızda ocuklarda D vitamini durumu ise Amerikan ocuk Endokrin Birliği'nin onerilerine göre değerlendirilmiştir (203). Buna göre 15-20 ng/ml yetersizlik, <15 ng/ml eksiklik ve < 5 ng/ml ağır eksiklik olarak kabul edilmiştir. 150 yenidoğanın sadece 4'ünde (%2,7) 25(OH) vitamin D düzeyi <15 ng/ml idi ve 25(OH) vitamin D düzeyi < 15 ng/ml olan bebeklerin hepsi anne sütü ile beslenmekteydi ve bunların %50'si D vitamini desteği almıyordu. Yenidoğanların hiçbirinde ağır D vitamini eksikliği (25(OH) vitamin D <5 ng/ml) izlenmedi. Yenidoğanların %90'ında D vitamini düzeyi yeterli (>20 ng/ml) idi. Bu da bize Sağlık Bakanlığı'nın 2005 yılında başlattığı cretsiz D vitamini desteği programının (her yenidoğana yaşamın ilk günlerinden itibaren günde 400 IU D vitamini (gün de 3 damla Dvit3 damla) verilmesi) etkili bir şekilde yürütüldüğünü ve yenidoğana 400 IU vitamin D desteğinin yeterli olduğunu göstermektedir. Bizim alışmamızda anne sütü ile beslenen bebeklerin sadece bir tanesinde $PTH>87$ pg/ml (100 pg/ml) (laboratuar normal st sınır 87 pg/ml) saptanırken, mama ile ya da karışık beslenenlerin 2'inde (87,4-92 pg/ml) $PTH >87$ pg/ml saptandı.

Beslenme şekillerinden bağımsız olarak doğumda kraniotabesi olan bebeklerin PTH düzeyi ortalama $39,8\pm21,9$ pg/ml iken kraniotabesi olmayan bebeklerin PTH düzeyi ortalama $32,6\pm17,9$ pg/ml ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Serum Ca, P ALP, idrar ca/krea, serum 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında kraniotabesi olan bebeklerle olmayanlar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Bir aylıkken saptanan kraniotabes açısından bebeklerin 1 aylıktaki Ca, P, ALP, 25(OH) vitamin D, PTH, idrar ca/krea düzeyleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 25(OH) vitamin D düzeyleri arasında fark saptanmaması bebeklerin hemen hemen hepsinin vitamin D desteği alıyor olmasına bağlandı.

Yorifuji ve ark.'nın (211) çalışmasında ise birinci ayda kraniotabesli bebeklerin beslenme şekillerine bakılmaksızın ALP düzeyi anlamlı olarak yüksek, 25(OH) vitamin D düzeyi ise düşük bulunmuştur. Serum Ca ve P düzeyleri arasında bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı fark saptanmamıştır. Kraniotabesi olan 246 bebeğin 233'ü 1 aylık kontrollere gitmiştir ve 233 bebeğin 16'sında %6,9 unda PTH>60 pg/ml ve 87'sinde (%37,3) 25 (OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise kraniotabesi olan 45 yenidoğanın sadece 3'ünde PTH >87 pg/ml saptanmıştır. Hiçbir bebeğin 25(OH) vitamin D düzeyi <10ng/ml değildi.

Son zamanlarda farklı ülkelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelerde ve emziren annelerde D vitamini eksikliğinin sık görüldüğüne ve bu durumun hem anneler hem de bebekler için önemli riskler yarattığına ilişkin raporlar yayınlanmaktadır (232-235). Ülkemizde doğurganlık yaş grubundaki kadınlarda %80'e varan oranlarda D vitamini eksikliği bildirilmiştir (193) Maternal D vitamini eksikliği yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve rikets için en önemli risk faktörüdür. Umbilikal kordon D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu [serum 25(OH) vitamin D düzeyi] ile yakından ilişkilidir (236). Erken bebeklik döneminde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25(OH) vitamin D düzeyleri annelerinkine ile doğru orantılıdır. Birçok farklı ülkede yapılmış çalışmalar anne ile bebek 25(OH) vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir (191,192,193). Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki de göz önüne alındığında yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği için en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu görülmektedir. Ülkemizde Andıran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğanlarda düşük 25(OH) vitamin D düzeyi için en önemli ilk dört risk faktörü sırasıyla maternal serum 25(OH) vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olması, örtülü giyim, eğitimsiz anne olması ve düşük sosyoekonomik düzey olarak saptanmıştır (194).

Andıran ve ark. ise 54 anne ve bebeğinde 25OH vitamin D düzeyini ölçerek, %46 annede ve %80 yenidoğan bebekte düzeyi 10 ng/mL altında bulmuşlardır (194)

Ergür ve ark. ise 70 anne ve kord kanı 25OH vitamin D düzeylerini belirlemişlerdir (237). Çalışmada annelerde %27 ağır (<11ng/ml), %54,3 orta D vitamini eksikliği (11-25 ng/ml) saptarken bebeklerde ağır eksiklik %64,3, orta eksiklik %32,9 oranında saptanmıştır. Son çalışma Güven ve ark. tarafından yapılmış ve 101 term kord kanı 25OH vitamin D düzeyleri %31 bebekte 12 ng/mL altında bulunmuştur. Bu çalışmada 101 yenidoğanın sadece 7'sinin 25(OH) vitamin D düzeyi >25 ng/ml saptanmıştır (212). Sachan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini eksikliği için "cut-off" değer <10 ng/ml olarak alınmış ve annelerin %19,5'inde, yenidoğanların %8,1'inde hipovitaminoz D saptanmıştır (216). Bizim çalışmamızda kraniotabesi olan bebeklerin annelerinin ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi $22,7 \pm 6,8$ ng/ml, kraniotabesi olmayan bebeklerin annelerinin ki $22 \pm 5,9$ ng/ml olup anne D vitamini düzeyleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,41$), fakat 45 kraniotabesi olan bebeklerin annelerinin 3'ünün (%6,6) 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml (4,9-8,6 ng/ml) iken, kraniotabesi olmayan bebeklerin annelerinin sadece birtanesinin (%0,95) 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml (8,2 ng/ml) idi. 150 annenin 103'ünde (%68,7) D vitamini eksikliği (<25 ng/ml), (%4'ünde ağır eksiklik (<11 ng/ml), %64,7'sinde orta eksiklik (11-25ng/ml)), 14'ünde (%27,3) D vitamini yetersizliği (25-32ng/ml) gözlenmiştir. Sadece 6 (%4) annede D vitamini düzeyi normal (>32 ng/ml) sınırlarda saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları maternal D vitamini eksikliğinün ülkemizde hâlâ önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğini önlemeye yönelik tedbirlerin güçlendirilerek yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı genelge ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 IU/gün (9 damla) vitamin D3 replasmanına başlanmıştır ve bu D vitamini desteğine doğumdan sonra 6 ay daha devam ettirilmesi planlanmıştır. Yakın zamanda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini verilmesinin serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiştir (173). Bu nedenle gebelerde genel olarak günde en az 2000 IU D vitamini suplemantasyonu yapılması ve D vitamini suplemantasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir (174,175). Hollis 2011 yılındaki değerlendirmesinde gebelikte D vitamini düzeyinin 40- 60 ng/ml olması gerektiğini ve bu düzeylerin sağlanabilmesi için D vitamini

ihtiyacının 4000 IU/gün olduğunu bildirmiştir (46). Buna karşılık Endokrin Komitesi, 25OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL üzerinde tutulması için günlük 1500-2000 IU D vitamini önermektedir (46). Bizim çalışmamızda da annelerin %63,3'ü 500 IU D vitamini kullanmasına rağmen, sadece %4'ünde D vitamini düzeyi normal sınırlarda (>32 ng/mL) saptandı. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın Mayıs 2011 tarihinde başlattığı gebelere 1200 IU D vitamini desteği uygulamasının yaygınlaştırılması, jinekologların, aile hekimlerinin ve pratisyen hekimlerin gebelerin uygun şekilde D vitamini desteği almaları konusunda daha dikkatli olmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak, gebelik sırasında D vitamini eksikliğinin olması hem anne hem de bebek sağlığı açısından istenmeyen etkilere yol açabilen ve giderek daha çok çalışmanın yapıldığı bir alanı oluşturmaktadır. Gebelikte en uygun D vitamini düzeyinin sağlanması ve D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi toplum sağlığını ileriye götüren önemli bir basamak sayılabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmamızda sağlıklı yenidoğanlarda görülen kraniotabesin gerçekten fizyolojik olup olmadığı, D vitamini eksikliği ile ilişkisi ve kraniyotabesi olan yenidoğanlarda tedavi gerekip gerekmediği araştırılmıştır. Çalışmamıza Nisan 2012- Nisan 2013 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Tıp Fakültesi Hastanesi'nde miadında doğan 150 sağlıklı yenidoğan dahil edildi. Yenidoğanlar kraniotabesi olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldı.

- 1- Çalışmamıza alınan yenidoğanların 79'u (%52,7) kız, 71'i (%47,3) erkek idi.
- 2- Yüzelli yenidoğanın 45'inde (%30) kraniotabes saptandı. Kraniotabes ile cinsiyet arasında anlamlı fark izlenmedi.
- 3- Kraniotabes daha çok kış aylarında ve daha düşük doğum ağırlığı ile doğan yenidoğanlarda görüldü.
- 4- Kraniotabes ile annenin eğitim durumu, mesleği, giyim tarzı, güneşlenme süresi ve yaşadığı yer arasında ilişki saptanmadı.
- 5- Kraniotabes ile anne yaşı, gebelik sayısı, gestasyon haftası arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 6- Sigara içen anne bebeklerinde kraniotabes görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmasada sigara içen anne bebeklerinde kraniotabes klinik olarak daha fazla izlendi.
- 7- Yüzelli annenin 95'i (%63,3) ortalama 500 IU D vitamini ve 125 mg Ca içeren vitamin-mineral kompleksini birlikte ortalama 4-6 ay kullanırken, 52'si (%34,7) gebelik boyunca D vitamini ve mineral desteği almamıştır. Kraniotabesi olan ve olmayan bebekler, annelerinin gebelikte Ca ve D vitamini alma durumu ve süresine göre değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 8- Yenidoğanların %57,3'ü sadece anne sütü ile beslenirken, %42,7'si mama ve anne sütü ile beslenmekteydi. Kraniotabes ile beslenme şekli arasında ilişki gözlenmezken sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı. Beslenme şekliyle bebeklerin Ca, P, ALP, PTH, idrar ca/kr düzeyleri arasında fark izlenmedi.

- 9- Yenidoğanların %95,3'ü 400 IU D vitamini desteği alırken, sadece %7'si D vitamini desteği almıyordu. Kraniotabes ile D vitamini desteği alan ve almayan yenidoğanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- 10- Yenidoğanların %90'ında D vitamini düzeyi >20 ng/ml olup yeterli düzeyde idi. Yüzelli yenidoğanın sadece 4'ünde (%2,7) D vitamini düzeyi <15 ng/ml idi. D vitamini eksikliği saptanan yenidoğanların hepsi anne sütü ile beslenmekteydi ve yarısı D vitamini desteği almıyordu.
- 11- Kraniotabesi olan ve olmayan bebekler, 1 aylıkken alınan Ca, P, ALP, PTH, D vitamini, idrar ca/kr düzeyleri açısından karşılaştırıldığında sadece PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kraniotabesi olan hastalarda PTH düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü. İki grup arasında D vitamini düzeyi açısından anlamlı fark izlenmedi.
- 12- Anne vitamin D düzeyleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte kraniotabesi olan 45 bebek annelerinin 3'ünün (%6,6) 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml (4,9-8,6 ng/ml) iken, kraniotabesi olmayan bebek annelerinin sadece birtanesinin (%0,95) 25(OH) vitamin D düzeyi <10 ng/ml (8,2 ng/ml) idi. Annelerin %68,7'sinde D vitamini eksikliği, %27,3'ünde D vitamini yetersizliği vardı. Annelerin sadece %4'ünde D vitamini düzeyi normal saptandı.
- 13- Çalışmamızın sonucu olarak yenidoğan kraniotabesinin maternal D vitamini eksikliği ile ilişkisini net olarak saptayamamakla birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.
- 14- Çalışmamızın sonuçları maternal D vitamini eksikliğinün ülkemizde hâlâ önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğini önlemeye yönelik tedbirlerin güçlendirilerek yaygınlaştırılması gerekmektedir.

7. ÖNERİLER

1- Gebeler ve emzirme dönemindeki annelerin yeterli güneş ışığı almaları sağlanmalı, tüm gebelere, özellikle de yeterli güneş görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından riskli bir yaşam şekli olan kadınlara gebelikte, özellikle son üç ayında 1200-2000 IU D vitamini desteği yapılmalıdır. Düzenli kullanım sağlanamama şüphesi varsa tek doz 100000 IU D vitamini de verilebilir. Ayrıca D vitamini desteğine doğum sonrası 6 ay devam edilmelidir.

2- Gebelikte D vitamini düzeyi >30 ng/ml olmalıdır.

3- Bebek ve çocukların günde 20 dakikadan az olmamak üzere güneş ışığı almaları konusunda anneler eğitilmelidir. D vitamini yapımını sağlayan ışınların camdan geçmediği, bu nedenle çocukların ve bebeklerin ev dışına çıkarılmaları gerektiği özellikle söylenmelidir.

4- Tüm bebeklere beslenme tarzı ne olursa olsun yaşamın ilk günlerinden itibaren en az bir yıl süreyle, tercihen 3 yaş bitene kadar günde 400 IU D vitamini verilmelidir. Bu uygulama özellikle anne sütü alan veya D vitamini içermeyen mamalarla beslenen bebeklerde önemlidir.

5- Prematüre bebekler için de 400 IU D vitamini desteği yeterlidir. Çok küçük prematüre bebeklerde (<700gr) ideal D vitamini dozu tartışmalı olmakla birlikte 200-400 IU'nin yeterli olacağı düşünülmektedir (40).

6- Bebek ve çocuklarda D vitamini düzeyi >20 ng/ml'nin üzerinde tutulmalıdır.

7- D vitamini açısından risk altında olan kronik malabsorbsiyonu olan, antikonvülsan kullanımı v.b. gibi hastalarda D vitamini yeterliliği laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmeli, gerekirse D vitamini desteği verilmelidir.

8- Annelere beslenme eğitimi verilerek, kendileri ve çocuklarının yeteri kadar kalsiyumdan zengin besin tüketmeleri sağlanmalıdır.

9- Süt ve süt mamüllerinin batı ülkelerinde olduğu gibi D vitamini ile güçlendirilmesi için ulusal düzeyde çaba gösterilmelidir.

10- Pediatristler, jinekologlar, aile hekimleri ve pratisyen hekimler toplumdaki tüm çocukların ve gebelerin uygun şekilde D vitamini desteği almaları konusunda daha dikkatli olmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Fox GN, Maier MK 1984 Neonatal craniotabes. Am Fam Physician 30:149- 151
2. Otto FM, Hesse V 1990 [Craniotabes, craniomalacia (Wieland) and active ricketts in infants]. Kinderarztl Prax 58:179–183 (German)
3. Kokkonen J, Koivisto M, Lautala P, Kirknen P 1983 Serum calcium and 25-OH-D3 in mothers of newborns with craniotabes. J Perinat Med 11:127–131
4. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
5. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. CMAJ 2005; 172:769- 70.
6. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135:2739-48.
7. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. South Med J 2005; 98:1024- 7.
8. William B. Grant MFH. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Alternative Medicine Review 2005;10(2):94-111.
9. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 diabetes mellitus. Diabetologia 1999; 42: 51-54.
10. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM 2001 Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 358:1500–1503
11. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3517- 3522.

12. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990; 64: 599-609.
13. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Madani F, Mir E, Larjani B. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 585-589.
14. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853-859.
15. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-320.
16. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C 2006 Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 367:36–43
17. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW 2006 Prospective study of maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of wheezing illness in children at age 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 117:721–722
18. Najada AS, Habashneh MS, Khader M 2004 The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 50:364–368
19. Altschuler EL 2001 Low maternal vitamin D and schizophrenia in offspring. *Lancet* 358:1464
20. Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45(4):339-414.

21. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, 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: 485–92.
22. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, Ritter M. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000;58:218-22.
23. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11:211-20.
24. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *M J A* 2002;177:149-52.
25. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003 Feb 1;88(2):296-307.
26. Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews 3.baskı, 2007 Sayfa 384-387.
27. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
28. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12:19-23.
29. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J* 1923; 17: 294- 7.
30. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922: 77- 81.
31. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂, *LJ Ann Chem* 1932; 492: 226.
32. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362–71.

33. Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. Güncel Çocuk Sağlığı 2008;1(3):158-170.
34. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. Photochem Photobiol 2005; 81: 1287– 9.
35. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, LongoDL, Jameson JL, editors. çeviri editörü: Sağlıkker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075
36. Lips P. Vitamin d physiology. Progress in biophysics and molecular biology. 2006;92:4-8
37. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006;116(8):2062-72.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
39. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):8-28.
40. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
41. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet 1982; 1: 74– 6.
42. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2: 1104- 5.
43. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 157- 61.

44. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross- sectional study. Clin Endocrinol(Oxf) 2008 Mar 10.
45. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin d(3) is more potent than vitamin d(2) in humans. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96:E447-452
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96:1911-1930
47. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin d deficiency to statin myopathy. Atherosclerosis. 2011;215:23-29
48. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin d. Archives of biochemistry and biophysics. 2007;460:213-217
49. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:367-72.
50. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1985; 107:372.
51. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. Am J Clin Nutr 2006; 84:273.
52. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. Am J Clin Nutr 2006; 84:350.

53. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008; 87(suppl):1080S-6S.
54. Öngen B, Kabaroğlu C, Parıldar Z. D Vitamininin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2008; 6(1): 23-31
55. Vitamin D Deficiency Medical Progress Michael F.Holick. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
56. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
57. Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
58. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Günes Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219.
59. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. In: Remington JS, Klein JO.
60. Wilson CB, Baker C.J. eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2006: p.297- 316.
61. Kayaalp O, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık 2002
62. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin d and muscle function. Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the 4ational Osteoporosis Foundation of the USA. 2002;13:187-194
63. De Luca HF. Vitamin D and its metabolites. Modern Nutrition in Health and Disease. Shils ME, Young VR (eds). Philadelphia Lea&Febiger.7th Ed pp: 313-327, 1998.

64. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms (Review). *Gene Sep*,1;338(2):143-56, 2004.
65. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004;29(12):664-73.
66. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007.vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
- 67.DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579- 85.
68. Mansson A, Adner M, Cardell LO. Toll-like receptors in cellular subsets of human tonsil T cells: altered expression during recurrent tonsillitis. *Respir Res* Feb;27;7:36, 2006.
69. Gelman AE, Zhang J, Choi Y, Turka LA. Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4+ T cell survival. *J Immunol.* May 15;172(10):6065-6073, 2004.
70. Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP. Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Kidney Int Suppl.* Sep;29:9-16, 1990
71. Lyakh LA, Sanford M, Chekol S, Young HA, Roberts AB. TGF-beta and vitamin D3 utilize distinct pathways to suppress IL-12 production and modulate rapid differentiation of human monocytes into CD83+ dendritic cells. *J Immunol.* Feb 15;174(4):2061-2070, 2005.
72. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* March 24;311(5768):1770-1773, 2006.
73. Issa LL LG. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm res* 1997; 47.

74. Ferrari S, Bonjour JP, Rizzoli R. The vitamin d receptor gene and calcium metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 259-265.
75. Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y et al. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on vitamin D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 522-527.
76. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H et al. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1165-1179.
77. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15 Suppl A: A1-56.
78. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85: 3294-3298.
79. Morrison NA, Qi JC, Tokita A et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
80. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ et al. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1691-1699.
81. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1548-1554.
82. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1444-1449.
83. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245-1250.

84. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S et al. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002; 51: 1367-1374.
85. Kaya TI, Erdal ME, Tursen U et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 286-289.
86. Holick MF. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 1995; 17: 107S-111S.
87. Kato S SK, Matsumoto T, Yoshizawa T. Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 65-71.
88. Xue Y, Karaplis AC, Hendry GN, et al. Exogenous 1,25 dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1- α -hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 2006; 147: 4801-4810.
89. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Olson J, Shike M, Ross CA (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9th ed). Baltimore, MD: Williams and Williams, 1999: 329-345.
90. Pettifor JM. Nutritional and drug induced rickets and osteomalacia. In: Favus MJ (ed). *Nutritional and Drug Induced Rickets and Osteomalacia: Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism* (5th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 330-338.
91. Pettifor JM. Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005 Sep;34(3):537-53, vii.
92. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003 Oct 25;362(9393):1389-400.
93. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurumda 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:389-96.

94. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
95. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri* 2007;1: 34-41.
96. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rikets: Not a disease of the past. *American Family Academy of Family Physican*. 2006;74:619-626.
97. Cesur Y. Nutrisyonel Rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):33-41.
98. Çakır MD, Kandemir N. Vitamin D bağımlı rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8(2):42-7.
99. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoğlu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137: 153-157.
100. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr in Rev* 2000; 21: 296-302.
101. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Pediatr* 2002; 22: 229-237.
102. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. *N Z Med J* 2000; 113: 374-376.
103. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995;126(5 Pt 1):736-41.
104. Levine MA, Zapalowski C, Kappy MS. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone, and Vitamin D. In: Kappy MS, Allen DB, and Geffner ME, eds. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*. Charles C. Thomas Co, Springfield; 2005.
105. Hewison M, Zehnder R, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol* 2000;25(2):141-8.

106. Hartman AL. An 18-month-old who could not walk: A case report. *Clin Pediatr* 2002; 41: 731-4.
107. Reeves GD, Bachrach S, Carpenter TO, Mackenzie WG. Features union: An uncommon problem with unusual clinical and biochemical vitamin D-deficiency rickets in adopted children from the former Soviet. *Pediatrics* 2000; 106: 1484-88.
108. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (Eds). 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: p. 253-263
109. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
110. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.
111. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, et al. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 (8):1105-9.
112. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
113. Özkan B, Döneray H. D vitaminin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
114. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 suppl):1689- 96.
115. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. *Indian J Med Res* 2008;127(3):256-62.
116. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *JCEM* 2009;94:26-34.

117. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
118. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002; 402: 249- 54.
119. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 1994;6(3):458-66.
120. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutri* 2004; 80: 1717- 20.
121. Mahon BD, Wittke A, Weaver V, Cantorna MT. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem* 2003;89(5):922 32.
122. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-80.
123. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000;374(2):334-8.
124. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):93-101.
125. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4(1):1-7.
126. Ji Y, Studzinski GP. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 2004;64(1):370-7.

127. Hakim I, Bar-Shavit Z. Modulation of TNF alpha expression in bone marrow macrophages: involvement of vitamin D response element. *J Cell Biochem* 2003;88(5):986-98.
128. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164(5):2405-11.
129. Van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *J Autoimmun* 2004;23(3):233-9.
130. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60- 4.
131. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saaq KG, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72- 7.
132. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gyseman C, Bouillon R et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D3 as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89- 90: 449- 52.
133. Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174- 9.
134. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca+132)(i) and insülin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999; 274: 343- 9.
135. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metabol* 2010; 21: 375-384.
136. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008; 68: 261-269.

137. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1(insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 4.
138. Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820- 5.
139. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *JCEM* 2007; 92: 2017-2029.
140. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294- 300.
141. Oh J-Y, Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51: 356- 9.
142. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-52.
143. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 94:1867-75.
144. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-94.
145. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-9.
146. Luscombe CJ, Fryer AA, French ME, et al. Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. *Lancet* 2001; 358: 641-2.

147. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400
148. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370.
149. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
150. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
151. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
152. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
153. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195-9.
154. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005; 50: 432-7.
155. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1376-83.
156. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006; 82: 1495-504.

157. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364- 8.
158. Muhe L, Lulseged S, Mason KE & Simoes EAF: Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801- 4.
159. Carlos A. Camargo Jr, Davaasambuu G, et al. Randomized Trial of Vitamin D and Risk of Acute Respiratory Tract Infection in Mongolia. *Pediatrics* 2011- 3029.
160. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007;85(3):788-95.
161. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 4: 137-143.
162. Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 20-25
163. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:1245– 50.
164. Weishaar RE, Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1706– 12.
165. Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2287-8.
166. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet Band blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
167. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 39- 48.

168. Ortlepp JR, Krantz C, Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol* 2005; 105: 90- 5.
169. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641- 53.4
170. McGrath J, Selten JP, Chant D. Longterm trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res* 2002;54(3):199-212.
171. Gloth FM, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal effective disorder. *J Nutr Health Aging* 1999;3(1):5-7.
172. McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2006; 81: 91- 100.
173. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29(1):21-30.
174. Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66: 824- 8.
175. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a crosssectionalstudy across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026- 33.
176. Holick MF. The role of vitamin D for bone health and fracture prevention. *Curr Osteoporos Rep* 2006 Sep;4(3):96-102.
177. Ginty F, Cavadini C, Michaud PA, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra GD, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2004 Sep;58(9):1257-65.

178. Guillemant J, Cabrol S, Allemandou A, Peres G, Guillemant S. Vitamin D dependent seasonal variation of PTH in growing male adolescents. *Bone* 1995 Dec;17(6):513-6.
179. Widdowson EM. Changes in body composition during growth. In: Davis JA, Dobbings (eds). *Scientific Foundations of Pediatrics*. London: WM Heinemann Medical Books, 1981:30-342.
180. Kovacs CS, Kronenberg HM. Skeletal physiology: pregnancy and lactation. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 63- 70.
181. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif Tissue Int* 1991;48:293-295.
182. Boullion R, Van Assche FA, Van Baelen H. Influence of the vitamin D binding protein on the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1981; 67: 589-596.
183. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 129-137.
184. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci* 1998; 94: 405-412
185. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 303-320.
186. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamin yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:87-98.
187. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004 Dec;80(6 Suppl):1740S-7S.

188. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004 Dec;80(6 Suppl):1748S-51S.
189. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child* 1985 Nov;139(11):1134-7.
190. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981 Jul;111(7):1240-8.
191. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
192. Dawodu A, Agarwal M, Patel M, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *MiddleEast Paediatr* 1997; 2: 9-12.
193. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-452.
194. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
195. Molgaard C, Michaelsen KF. Vitamin D and bone health in early life. *Proc Nutr Soc* 2003 Nov;62(4):823-8.
196. Specker BL. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *Am J Clin Nutr* 1994 Feb;59(2 Suppl):484S-90S; discussion 90S-91S.
197. Pettifor JM. Vitamin D &/or calcium deficiency rickets in infants & children: a global perspective. *Indian J Med Res* 2008 Mar;127(3):245-9.
198. Fischer PR, Thacher TD, Pettifor JM. Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Sep;9(3):181-92.

199. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002 Mar;86(3):147-9.
200. Gloth FM, Tobin JD, Sherman SS, Hollis BW. Is the recommended daily allowance for vitamin D too low for the homebound elderly? *J Am Geriatric Soc* 1991; 39: 137-141.
201. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age related changes in 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185-191.
202. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents: clinical report. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
203. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy 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: 398-417
204. Aloia JF. Clinical review: The 2011 report on dietary reference intake for vitamin d: Where do we go from here? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:2987-2996.
205. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429. e1-9.
206. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 303-320.
207. American Academy of Pediatrics. Clinical Report: Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D. *Pediatrics* 2003; 111: 908-911.
208. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(6):371-5.

209. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child* 2007; 92: 373-374.
210. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 95-100.
211. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1784-1788.
212. Güven A, Ecevit A, Tarcan A, Tarcan A, Özbek N. Yenidoğan Bebeklerde Kordon Kanı Vitamin D Düzeyleri. *Çocuk Sağl Hast Derg* 2011; 54(2): 55-61.
213. Holick MF. Sunlight, vitamin D and human health. In: Holick MF, Jung EG, eds. *Proceedings, Symposium on the Biologic Effects of Light*. Berlin: Walter de Gruyter&Co, 1994:3-15.
214. Akman A.Ö. 1-16 yaş çocuklarda D vitamini düzeyi ve buna etki eden faktörlerin belirlenmesi. *Uzmanlık Tezi* 2009; Ankara.
215. Orhan M.F. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. *Yandal Uzmanlık Tezi* 2006; Erzurum.
216. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060-1064.
217. Güzel R, Kozanoğlu E, Güler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Women Health Gend Based Med*. 2001 Oct;10(8):765-70
218. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yaman S, Azizlerli H, Sandalcı O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23:173-7.

219. Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin EndocrinolMetab* 1984; 59: 652–657.
220. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother- newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 337-342.
221. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 685-690.
222. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 23: 1-10
223. Brooke DG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280:751-754.
224. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986; 109: 328-334.
225. Erçin S. 1-24 ay arası sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. *Uzmanlık Tezi* 2008; İstanbul.
226. Frank R, Greer M. Vitamin D deficiency- It's more than rickets.*J Pediatr* 2003;143:422-3.
227. Kutluk G, Çetinkaya F, and Başak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Ped* 2002; 48:351-3.
228. Nishikura K, Kano K, Arisaka O, et al. Case of incidentall diagnosed vitamin D deficiency rickets: A review of literature from japan and a proposal for reintroduction of vitamin D2. *Pediatr Int* 2002;44:179-82.
229. Pedersen P, Michaelsen KF, Molgaard C. Children with nutritional rickets referred to hospitals in Copenhagen during a 10-year period. *Acta Paediatr.* 2003;92(1):87-90.

230. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1697S-705S.
231. Tezer H, Şıklar Z, Dallar Y, Doğançoç Ş. Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. *Turk J. Pediatr* 2009;51(2):110-5.
232. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1856-1862.
233. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, Khan BA. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 23-28.
234. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 373-378.
235. Marshal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-935.
236. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1159-1163.
237. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(6):266-9.

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 28/03/2012
TOPLANTI NO : 2012/07

KARARLAR :

- 1- ZKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZÇETİN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-09-21/02 Protokol no'lu "Sağlıklı Yenidoğanlarda Fizyolojik Kabul Edilen Kraniyotabesin Değerlendirilmesi, Vitamin D Eksikliği ile ilişkisi" konulu çalışma başlığının "Yenidoğan Kraniyotabesinin Vitamin D Düzeyi ile ilişkisi" olarak değiştirilmesi talebinin Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
ZKÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sağlıklı yeni doğmuş bebeklerde saptanan kraniyotabes denilen kafatasındaki yumuşama ilk 3 ayda normal kabul edildiği için buna yönelik tedavi uygulamıyoruz. Fakat bu yumuşama anne karnında maruz kalınan vitamin D eksikliğine bağlıysa bebeğinizde ileriki yıllarda bir takım hastalıklar görülebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu yüzden biz de sağlıklı yenidoğanlarda saptanan kraniyotabesin vitamin D eksikliğiyle ilişkili olup olmadığını incelemek için bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın adı "Yenidoğan Kraniotabesinin Vitamin D Düzeyi ile İlişkisi" dir. Bu araştırmanın süresi ortalama 1 yıl olacaktır, araştırmaya toplam 150 hasta dahil edilecektir.

Sizin onayınızla çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzun hastanemizde doğmuş olmasıdır. Bebeğinizde kraniyotabes olmaması çalışmaya katılmanızı engellemez. Çünkü çalışmamızda iki grup olacaktır. Birinci grup kraniyotabesi olanlar, ikinci grup kraniyotabesi olmayanlardan oluşacaktır. Bu iki grup birbirleriyle karşılaştırılacak ve kraniyotabesin gizli vitamin D eksikliğine maruz kalınmaya bağlı olup olmadığı araştırılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Arş. Gör. Dr. Makbule Ercan tarafından bebeğiniz hastaneden taburcu edilmeden önce muayene edilecek ve sizden D vitamini düzeyi için kan alınacaktır. Vitamin D düzeyiniz düşük saptanırsa size telefonla bildirilecektir. Sonra bebeğiniz 1 aylık olunca kontrole çağrılıp tekrar muayene edilecek ve D vitamini eksikliği açısından bebeğinizden kan ve idrar tetkikleri alınacaktır. Bu sonuçlar da size telefonla bildirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak çocuğunuz az bir acı duyabilir
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan hastanın en az oranda zarar görmesini sağlamak için elimizden geleni yapacağız.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Böyle bir analizle kraniyotabesi olan bebeklerin tedavi ihtiyacı olup olmadığı saptanmaya çalışılacaktır. Vitamin D eksikliğine maruz kalınma söz konusu ise bunun erken tedavisi ile bebeklerde ileriki yaşamlarında muhtemel oluşabilecek daha ciddi hastalıklar belki de önlenebilecektir. Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin

öğrenilmesi ve etkin tedavisinin belirlenmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Hasta adına hasta yakınının beyanı

Sayın Arş. Gör..Dr.Makbule Ercan tarafından ZKÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” (denek) olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya çocuğumun katılmasına izin verirsem bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden çocuğumu araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğum araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuğumda meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Çocuğum bu araştırmaya katılmak zorunda değil ve katılmasına izin vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun “katılımcı” (denek) olarak yer almasına karar verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Hastanın:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Hastanın velisinin:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Hekim:

Adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek 3: Takip Formu

ÇALIŞMANIN ADI: 'YENİDOĞAN KRANİYOTABESİNİN VİTAMİN D DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ'

AD VE SOYAD: -----

DOĞUM TARİHİ: ----/----/----- DOĞUM TARTISI: -----GR GEBELİK HAFTASI:-----GH

CİNSİYETİ: ☐ KIZ ☐ ERKEK

ANNE YAŞI: ----- GEBELİK SAYISI: G---P---A---C--- KAÇINCI ÇOCUK:-----

ANNE EĞİTİM DURUMU: ----- MESLEĞİ:-----

ANNE GİYİM TARZI: ☐ AÇIK ☐ KAPALI

GÜNDE ORTALAMA KAÇ SAAT GÜNEŞLENDİĞİ:

HAFTADA ORTALAMA KAÇ SAAT GÜNEŞLENDİĞİ:

AYDA ORTALAMA KAÇ SAAT GÜNEŞLENDİĞİ:

ANNE SİGARA İÇİYOR MU? ☐ EVET ☐ HAYIR

YAŞADIĞI YER: ☐ KENT ☐ KIRSAL

TELEFON NUMARASI:

ADRESİ:

ANNE GEBELİĞİNDE KALSİYUM DESTEĞİ ALMIŞ MI? ☐ EVET ☐ HAYIR

ANNE GEBELİĞİNDE VİT D DESTEĞİ ALMIŞ MI? ☐ EVET ☐ HAYIR

KAÇ AY?

ANNENİN 25-OH VİTD DÜZEYİ: -----

.....GÜNÜNDEKİ MUAYENESİNDE KRANİYOTABES : ☐ VAR ☐ YOK

1 AYLIK KEN YAPILAN MUAYENESİNDE KRANİYOTABES : ☐ VAR ☐ YOK

NE İLE BESLENİYOR: ☐ ANNE SÜTÜ ☐ MAMA ☐ KARIŞIK (MAMA > 40CC/GÜN) (.....)

SERUM KALSİYUM DÜZEYİ: -----

SERUM FOSFOR DÜZEYİ: -----

SERUM ALP DÜZEYİ: -----

PARATHORMON DÜZEYİ: -----

25-OH VİTD DÜZEYİ: -----

İDRAR KALSİYUM DÜZEYİ: -----

İDRAR KREATİNİN DÜZEYİ: -----

DEVİT3 DESTEĞİ ALIYORMU: ☐ EVET ☐ HAYIR

NE ZAMAN BAŞLANMIŞ: