

**T.C**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Dr. Öğretim Üyesi Sinan TÜFEKÇİ

**25-OH VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN**  
**YENİDOĞANLARDA ORAL VİTAMİN D TEDAVİ**  
**PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Shafa GOZALOVA**

TEKİRDAĞ – 2022

## TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın tez sorumlu hocam Dr. Öğr. Üyesi Dr. Sinan TÜFEKCI' ye, üzerimizdeki emeklerinden dolayı Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nedim SAMANCI, Prof. Dr. Mustafa Metin DONMA, Prof. Dr. Burçin NALBANTOĞLU, Doç. Dr. İsmail YILDIZ, Doç. Dr. Ayşin NALBANTOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Özgür KIZILCA, Dr. Öğr. Üyesi Nurşen CİĞERCİ GÜNAYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi Gürkan GÜRBÜZ hocalarıma, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, günlere gelmemde her zaman sevgi ve desteğini esirgemeyen anne ve babama, çok değerli ve sevgili ablam Vefa GOZALOVA'ya ve Aynur SAGIYEVA' ya teşekkür ederim.

Dr. Şafa GOZALOVA

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
D VİTAMİNİ TANIMI .....	3
D VİTAMİNİ KAYNAĞI VE SENTEZİ VE METABOLİZMASI .....	4
BEBEKTE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ YAPABİLECEK FAKTÖRLER .....	8
ANNE SÜTÜ VE D VİTAMİNİ .....	9
D VİTAMİNİ ETKİLERİ .....	9
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ VE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ .....	12
RİKETS .....	15
D VİTAMİNİ HİPERVİTAMİNOZU.....	23
GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA .....	42
SONUÇLAR.....	50
ÖZET.....	53
SUMMARY .....	54
KAYNAKLAR .....	55

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Serum 25-OH Vitamin D düzeyine göre D vitamininin değerlendirilmesi.....	12
<b>Tablo 2.</b> Riketsin tipleri ve laboratuvar bulgular .....	15
<b>Tablo 3.</b> Rikets Oluşumunu Kolaylaştıran Nedenler .....	16
<b>Tablo 4.</b> Rikets evrelerine göre laboratuvar bulguları .....	18
<b>Tablo 5.</b> Rikets tedavisinde önerilen D vitamini tedavisi dozları .....	19
<b>Tablo 6.</b> Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi laboratuvar değerleri .....	30
<b>Tablo 7.</b> Tedavi gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	31
<b>Tablo 8.</b> Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası 25 OH vitamin D düzeyleri.....	32
<b>Tablo 9.</b> Tedavi verilen gruplarda Ca, P, ALP, PTH ve spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ..	34
<b>Tablo 10.</b> Preterm alt grubunun demografik özellikleri .....	35
<b>Tablo 11.</b> Preterm bebeklerde 25 OH vitamin D tedavisi .....	36
<b>Tablo 12.</b> Term bebeklerde 25 OH vitamin D tedavisi .....	37
<b>Tablo 13.</b> Preterm ve term bebeklerde, tedavi öncesi ve sonrası Ca, P, ALP değerleri .....	39
<b>Tablo 14.</b> Preterm ve term bebeklerde, tedavi öncesi ve sonrası PTH, idrar kalsiyum/kreatinin oranı değerleri.....	41

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. D Vitamini moleküler yapısı .....4
- Şekil 2. Vitamin D biyosentezi .....6
- Şekil 3. Vitamin D kaynağı, metabolizması, etki mekanizması ve biyolojik aktivitesi .....8



## KISALTMALAR

<b>ALP</b>	:Alkalen fosfataz
<b>Ca</b>	:Kalsiyum
<b>IU</b>	:International Ünite
<b>P</b>	:Fosfor
<b>PTH</b>	:Parathormon
<b>UV</b>	:Ultraviyole
<b>UVB</b>	:Ultraviyole B
<b>Vitamin D<sub>3</sub></b>	:Kolekalsiferol
<b>Vitamin D<sub>2</sub></b>	:Ergokalsiferol
<b>1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D</b>	:1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol)
<b>25-OH vitamin D</b>	:25 hidroksi vitamin D (kalsidiol)

## GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamininin insan organizmasında birçok işlevi olmasına rağmen esas görevi; dolaşımında normal kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak kemik sağlığının korunması ve idamesini sağlamaktır. Bebeklerde başlıca D vitamini kaynakları, plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yolu ile derideki sentezdir. Yaşamın ilk 8 haftasında bebeklerin 25 OH vitamin D düzeyleri anneleri ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır. Bu nedenle maternal D vitamini düzeyleri erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından en belirleyici faktördür. Maternal D vitamini yetersizliği, kapalı giyim tarzına sahip ve gündüz güneşe çıkmayan kadınlarda sık görülmekte ve osteopeni ve sekonder hiperparatiroidi saptanmaktadır (1). Anne sütünde D vitamini seviyeleri düşüktür ve sadece anne sütüyle beslenen bebekler, düşük D vitamini seviyeleri riski altındadır. Preterm bebeklerde 25 OH vitamin D eksikliğinde osteopeniye eğilim artmakta, kırıklar gelişebilmektedir. Ayrıca kronik akciğer hastalığının düzelme süreci uzamakta, mekanik ventilatör gereksinimi artmaktadır. Genel popülasyonda ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda vitamin D eksikliği mortalite artışı ile ilişkilidir. Koruyucu ve tedavi edici vitamin D dozları ile ilgili olarak literatürde farklı öneriler mevcuttur (2). Ülkemizde yenidoğanlarda 25 OH vitamin D düzeyi için en önemli risk faktörü anne 25 OH vitamin D düzeyinin <10 ng/ml olması gösterilmiştir (3). Gebelikte maternal serum 25 OH vitamin D düzeyinin düşük olması, hem anne hem de fetus üzerine birçok olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Bunlar hipokalsemi, kafatası iskeletinde anormal yumuşama veya incelme, annede osteomalazi ve hipovitaminoz D miyopatisinin yanı sıra aşırı düzeyde kemik değişimini içermektedir (4). Ayrıca gebelikteki

vitamin D eksikliği preeklampsi, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, bakteriyel vajinozis, sezeryan doğum ve gestasyonel diyabet prevalansında artış gibi birtakım maternal sorunlarla ilişkilendirilmektedir (5-7).

Maternal D vitamini eksikliği kalsiyum homeostazını bozmakta ve fetal vitamin D eksikliği, intrauterin büyüme geriliği, neonatal rikets, tetani, hipokalsemik konvülsiyon, fetal beyin gelişimi ile postnatal baş çevresi ve boy artışının olumsuz etkilenmesi, konjenital katarakt, infantil rikets, alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış, kemiklerde deformite ve kırılma riskinin artması, pretermelerde osteopeni, annede düşük gibi sorunlara yol açmaktadır (8,9).

Bu çalışmadaki amacımız, Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, yenidoğan ünitesi ve yenidoğan polikliniğinde, 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği tanısı ile takip edilen bebeklerde, iki farklı D vitamini tedavi protokollerinin (1500 ünite/gün ve 1000 ünite/gün) etkinlikleri ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda hipokalsemi, hiperkalsemi, alkalin fosfataz yüksekliği, hipofosfatemi, hiperfosfatemi, hipoparatiroidi, hiperparatiroidi, spot idrarda hiperkalsiüri varlığı açısından değerlendirildi. Tedavi sonrası vitamin D hipervitaminozu ve intoksikasyon bulguları açısından incelendi.

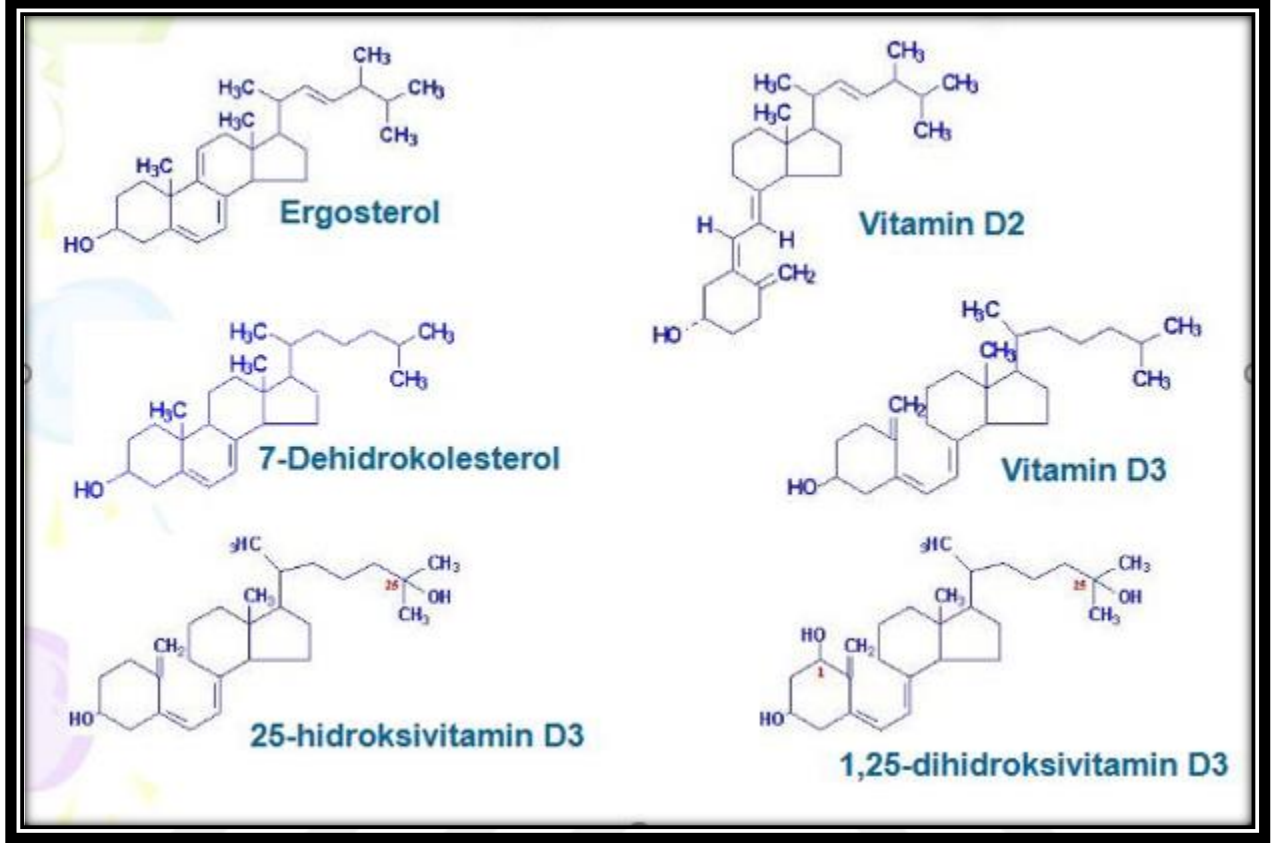


## GENEL BİLGİLER

### D VİTAMİNİ TANIMI

D vitamini, ilk kez 1920'li yıllarda vitamin olarak tanımlanmıştır. D vitamininin aktif formu ciltte sentezlenip, farklı dokularda (karaciğer ve böbrekte) transformasyona uğraması, reseptörler aracılığıyla etki göstermesi ve 'feed-back' mekanizması ile kontrol edilmesi nedeniyle sadece bir vitamin değil aynı zamanda steroid yapıda bir hormon olduğu düşünülmektedir (Şekil 1). D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesi, anti-inflamatuar etkinlik, hücre çoğalması ve büyümesi, insülin sentezi gibi bir çok kritik görevlerde rol almasından dolayı hormon özelliği olan vitamin gibi kabul edilir (10-12). Son yıllar D vitamini eksikliğinde veya yetersizliğinde, diabetes mellitus tip 1, romatoid artrit, multiple skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, crohn hastalığı, hipertansiyon, tüberküloz, birçok kanser türleri gibi hastalıkların riskinin arttığını gösteren yayınlarda artış gözlenmektedir (13,14).

Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ve vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) en önemli aktif D vitamini formlarıdır. Vitamin D<sub>3</sub> vücutta üretilebilirken, vitamin D<sub>2</sub> üretilemez, gıda maddeleri ile dışarıdan alınır. Vitamin D<sub>2</sub> çok az gıdada bulunur ve günlük D vitamini ihtiyacını karşılayamaz (15).



Şekil 1. D vitamini moleküler yapısı

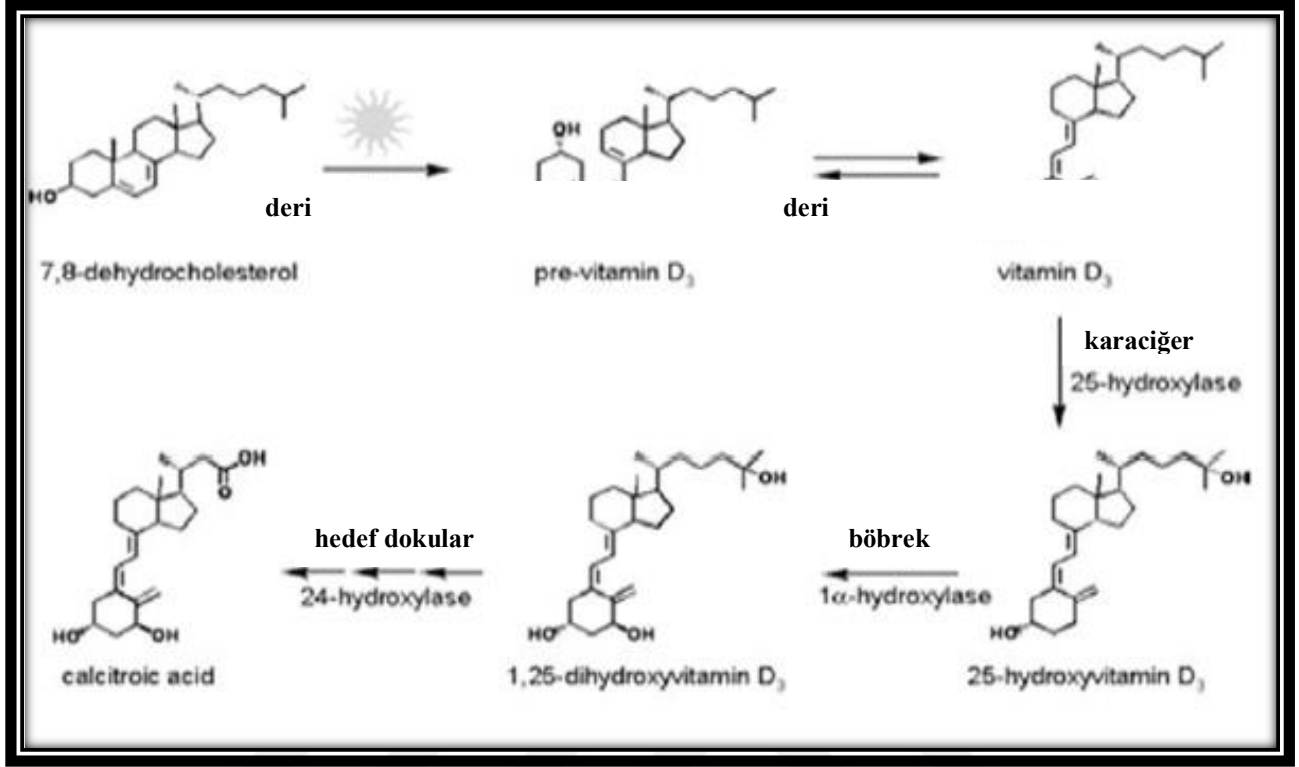
## D VİTAMİNİ KAYNAĞI, SENTEZİ VE METABOLİZMASI

D vitamini kaynağı, bazı hayvansal ürünler (yumurta sarısında az miktarda, D vitamini ile zenginleştirilmiş sütlerde), bazı yağlı deniz balıklarındır (somon, ton, uskumru, sardalya vb.) Beslenme yolu ile alınan D vitamini günlük gereksinim için yeterli değildir. En önemli kaynak ise güneş ışınlarıdır. Ayrıca dışarıdan destek ile sağlanabilmektedir (8,14). Sağlıklı bireylerde günlük D vitamini ihtiyacının %90-95'i güneş ışınlarından sentezlenmektedir. D vitamini sentezi bulunduğu coğrafyaya, sosyal yapılara ve giyim şekillerine göre değişiklik göstermektedir (16).

Vitamin D<sub>3</sub> ve D<sub>2</sub>'nin her iki formu da aynı yolla metabolize olduğu için ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilir. Ergokalsiferol gıdalarda katkı maddesi olarak bulunur ve ergosterolden oluşur. Ergosterol bitkisel kaynaklıdır ve UV ışınları ile ergokalsiferole dönüşür. Kolekalsiferol UV ışınlar ile deride 7- dehidrokolesterol'ün dönüşümü yolu ile oluşur. D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>

vitamini ince bağırsaktan emilir, D vitamini bağlayan proteinlere bağlanarak karaciğere taşınır. Metabolik olarak aynı derece aktiftirler. İnsan vücudunda hazır bulunmasından dolayı D<sub>3</sub> vitamini daha fazla kullanılır (17,18).

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) kan yolu ile derinin malpighi tabakasına gelir. Deride özellikle epidermiste stratum bazale ve stratum spinosum tabakasında yer alan 7-dehidrokolesterolden, 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışığının etkisi ile previtamin D<sub>3</sub> sentezlenir. Previtamin D<sub>3</sub> termokonversiyon yolu ile kolekalsiferole çevrilir. Sentezlenen previtamin D<sub>3</sub>, uzun süreli UVB'ye maruz kalırsa vitamin D entoksikasyonunu engellemek için fotokonversiyon yolu ile lumisterol ve takisterol olarak adlandırılan ve kalsiyum metabolizmasını etkilemeyen bileşiklere çevrilir. Güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını bu mekanizma açıklamaktadır. Yani deride previtamin D<sub>3</sub> olduğu zaman ya vitamin D<sub>3</sub>'e ya da inaktif metabolitlerine dönüşmektedir. Gıdalarla alınan D vitamini ise safra tuzlarının varlığında duodenumdan itibaren proksimal ince bağırsaktan emilerek kana geçer (D vitamini enterohepatik dolaşımı). Dolaşımdan böbreğe ulaşan 25 OH vitamin D, 1-alfa hidroksilaz enzimi ile D vitamini aktif formu olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D'ye (kalsitriol) dönüştürülür (Şekil 2). Kalsitriol kalsidiolden 5 kez, kolekalsiferolden en az 15 kez daha aktiftir. Plazma düzeyi 40-60 pg/ml (16-65 pmol/L) arasında değişir. Kalsitriolün yarı ömrü 3-6 saattir (19,5).



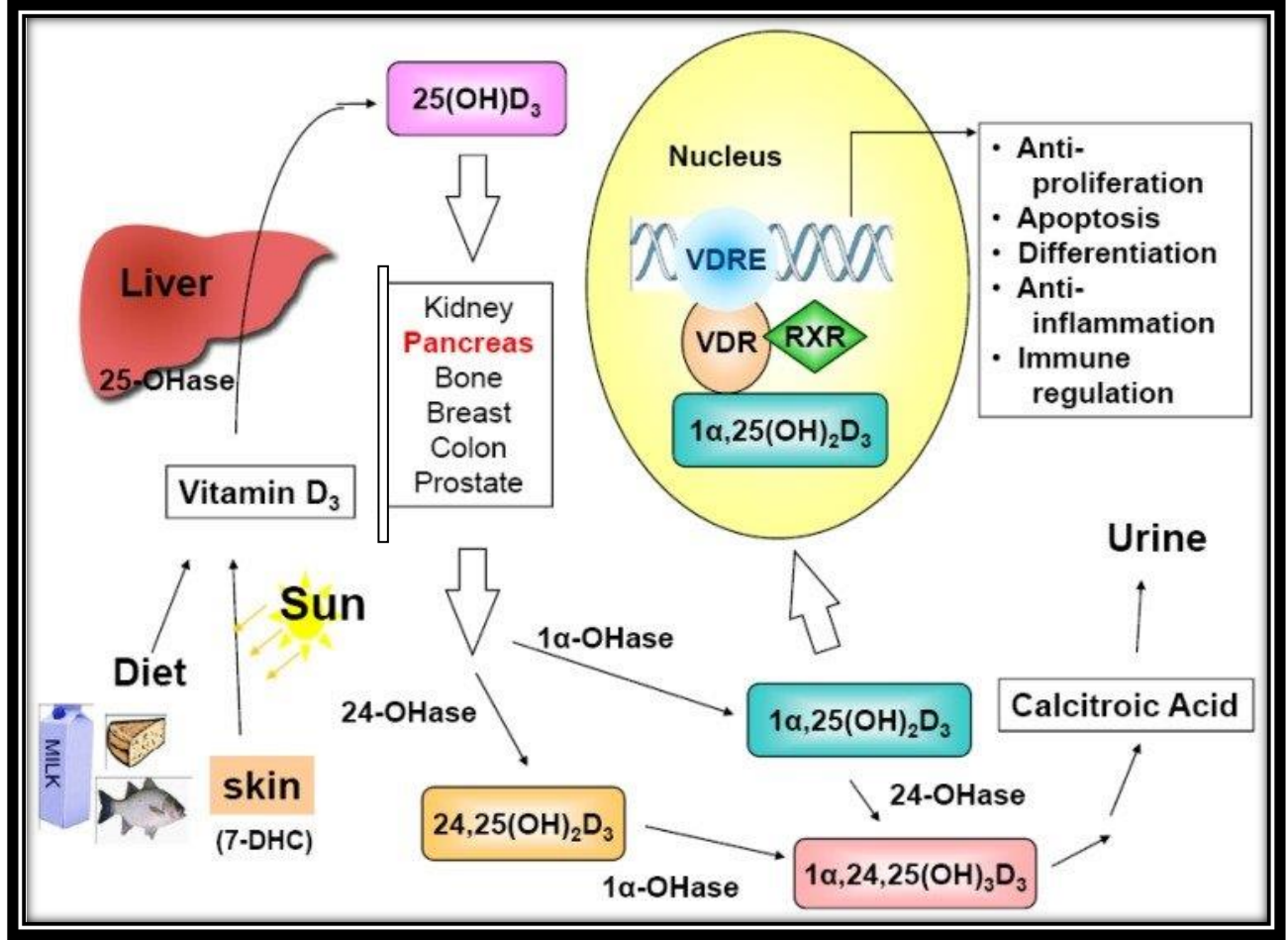
**Şekil 2.** Vitamin D biyosentezi

Diyetle ve/veya güneş ışınları ile alınan D vitamini aktif halde değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayan protein ile karaciğere taşınarak, sitokrom P450, 25-hidroksilaz enzimi (CYP2R1) yardımı ile 25 OH vitamin D (kalsidiol) dönüştürülür. Safra ile duodenumda, adrenal bezde, akciğer ve makrofajlarda bulunan bu enzimin birçok işlevi vardır (Şekil 3). D vitamini hidroksilasyonunun % 90' ı karaciğerde ve % 10'u ise dokularda oluşmaktadır (20,21).

D vitamini sentezinin yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı, güneşlenme süresi ve güneşe maruz kalan deri yüzeyinin boyutu da önemlidir (deri rengi, yaşanılan enlem, mevsim, hava kirliliği, güneş ışığına maruz kalma süresi, maruz kalan alanın büyüklüğü, örtünme şekli ve güneş koruyucu krem dahil bir çok faktöre bağlı değişir). Deriden vitamin D sentez için sınır değer olarak derinin cm<sup>2</sup> başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir (16). Vücudun %6'sı kadar ciltte hafif kızarıklık bırakan dozda (minimal eritemal doz) UV enerjisi ile haftada 2-3 kez 5 dakika karşılaştığında yaklaşık 1000 IU D vitamini sentez edilmektedir (22-24). Bebeklerde normal D vitamini düzeyi sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerin D vitamini düzeyine göre değişmektedir. Düşük serum D vitamini düzeyine sahip annelerin bebeklerinin (çıplak) üzerinde yalnızca alt bezi var iken, haftada 10-30

dakika, başları açık, giyinik iken haftada 30 dakika ile 2 saat arasında güneş ışığı almaları gerektiği belirtilmektedir. Annede D vitamini düzeyi normal ise, bebeklerin alt bezi ile haftada 10 dakikadan az, giysili olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olabilmektedir. D vitamini sentezi için en uygun zaman dilimi saat 11 ile 15 arası olarak belirtilmektedir (24-26).

D<sub>3</sub> vitamini sentezini etkileyen faktörlerden biri melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre sayılır, özellikle vitamin D<sub>3</sub> sentezinin gerçekleştiği 290-315 nmol dalga boyundaki UV ışınlarını absorbe eder. Melanin, provitamin D<sub>3</sub> ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle, cilt rengi koyu olanların aynı miktar D vitamini sentezi için daha uzun süre güneşe maruz kalması gerekmektedir (4,26). Cam arkasından dalga boyları 320 nmol'den düşük olan güneş ışınları geçemediği için, pencere arkası güneşlenmenin D vitamini sentezi açısından hiçbir yararı olmadığı bilinmektedir (10,27,28). Dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı olan 25 OH vitamin D ile kas ve yağ dokusunda depolanan D vitamini ile bir denge vardır. 25 OH vitamin D'nin yarı ömrü ortalama 20 gündür ve bu nedenle vücuttaki D vitamini durumunu yansıtan en iyi parametre olarak kabul edilmektedir (4).



Şekil 3. Vitamin D kaynağı, metabolizması, etki mekanizması ve biyolojik aktivitesi

### BEBEKTE D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNE NEDEN OLABİLECEK FAKTÖRLER

Fetüs, D vitamini ihtiyacını anneden karşılar (29). D vitamini anneden fetüse plasenta üzerinden aktarılır ve annedeki D vitamini düşüklüğü erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliğinin en önemli nedenidir (30). Annenin D vitamini eksikliği erken neonatal dönemde hipokalsemiye, ilerleyen aylarda da riketse neden olabilir (31). Fetal iskelet sisteminde kemik büyümesi ve mineralizasyonunun hızlandığı son trimester, D vitamini transferinde en kritik zamandır. Bu dönemde annedeki D vitamini eksikliği, fetal D vitamini eksikliğine ve ağır durumlarda fetal riketse neden olabilir. D vitamini düzeyi yeterli olan anne bebeklerinde bile postnatal sekizinci haftada D vitamini eksikliği geliştiği bilinmektedir. Endemik bölgelerde en erken zamanda D vitamini desteğine başlanmalıdır. Genç, sigara içen, ince vücut yapısı olan anneler, düşük kalsiyum alımı, üçüncü trimester de artmış fiziksel aktivite ve maternal D

vitamini eksikliği gibi durumlar fetüsün kemik sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Maternal 25 OH vitamin D, gebeliğin 24. haftasından sonra plasentayı geçmeye başlamaktadır. Bu nedenle de prematüre bebeklerde kemik mineralizasyonu geri ve osteopeni riski yüksektir. Bu risk immobilizasyon, uzun süreli total parenteral nütrisyon, steroid kullanımı, metilksantin ve diuretiklerin kullanımı sayesinde prematüre bebeklerde daha da yükselir (32).

## **ANNE SÜTÜ VE D VİTAMİNİ**

Postnatal ilk iki ayda bebeklerin serum 25 OH vitamin D düzeyleri, annelerinininki ile korele olduğundan, D vitamini eksikliğinde en önemli risk faktörü annedeki D vitamini yetersizliği olsa da, 2. önemli nedeni anne sütündeki vitamin D düzeyinin eksik olmasıdır (33). Besinlerdeki vitamin D düzeyi birbirinden farklıdır. Yüksek besleyiciliğe sahip olan anne sütü vitamin D, iyot, demir ve K vitamini açısından fakirdir (34). Anne sütündeki vitamin D içeriği 20 IU/L ( < 50 IU/L) düzeyindedir ve anne serum vitamin D ile uyumluluk gösterir. Bu nedenle D vitamini eksikliği olan annelerin, sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde vitamin D eksikliği daha fazla olur (35). Kalsiyum emilimi ise anne sütündeki kalsiyum/fosfor oranının 2 olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütünde, formüla mamalara göre daha yüksektir (36).

Formüla mama kullanan bebeklerde, D vitamini düzeyi tüketilen mamaya ve mamanın miktarına ve içeriğindeki vitamin D miktarına bağlıdır. Bebeklerin günlük 400 IU/gün D vitamini desteğine ihtiyaçları vardır (37). Gebelik ve laktasyon döneminde gereken D vitamini miktarı tam olarak bilinmese de son trimester de, 1000 IU/gün D vitamini desteği alan gebelerin bebeklerinde intrauterin büyüme geriliğinin daha az olduğu gösterilmiştir (38). 2000-4000 IU/gün D vitamini desteği alan emziren annelerin bebeklerinin, D vitamin ihtiyaçlarının karşılandığı görülmüştür (39).

## **D VİTAMİNİ ETKİLERİ**

### **Kalsiyum, Fosfor, Kemik Metabolizması ve İskelet Sistemine Etkileri**

D vitamini kemik mineralizasyonunu sağlayan, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur. Kalsiyum dengesi daha çok bağırsaklardan emilim yoluyla

düzenlenmektedir. D vitamini etkisiyle böbreklerden kalsiyum ve fosforun geri Emilimi sağlanır (40,41). Bağırsaklardan Emilim yeterli olmadığı durumlarda kemiklerden salınım yoluyla düzenlenir. D vitamini, PTH ile birlikte intestinal kalsiyum Emilimini arttırarak, renal kalsiyum atılımını azaltarak ve kemik rezorbsiyonunu arttırarak serum kalsiyum düzeyini belirli seviyede tutar. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini düşük ise diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilir. Yeterli düzeyde D vitamini kalsiyumun Emilimini %30-40, fosfor Emilimini de %80'e varan oranda arttırmaktadır (42).

D vitamin eksikliğinde, hipokalsemi durumunda PTH sekresyonu artar (sekonder hiperparatiroidizm) renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu sonucu aktif D vitamini olan 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D üretimi artırılır. PTH ve D vitamini etkisiyle kalsiyumun tübüler geri Emilimi ve kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. D vitamini eksikliği uzun sürerse, PTH etkisi ile osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözüdürür, osteopeni ve osteoporoza sebep olur, kemiklerde kırık oluşma riski artar. Fosfor dengesi daha çok renal yolla düzenlenir. Bağırsaklardan Emilip böbreklerden atılım sayesinde dengede tutulmaya çalışılır. Kemik mineralizasyonunda hidroksiapatit kristalleri yapımında hem kalsiyum hem de fosfor bulunduğundan, kalsiyum ve fosfor Emiliminin azaldığı durumlarda D vitamini düzeyi yeterli de olsa kemik mineralizasyon bozularak raşitizm gelişebilir (43,44).

D vitamini düzeyinin PTH artmasına neden olmayacak bir değerde bulunması gerekir. Artmış PTH ve yükselen serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini etkisi ile kemik turnover artar ve bu durum kemik sağlığını olumsuz etkiler. PTH, böbrek tübüllerinden kalsiyum geri Emilimini artırırken, renal fosfor reabsorbsiyonunu azaltması nedeni ile fosfatüriye neden olur (45,46).

### **Prenatal ve Postnatal İskelet Sistemi Dışı Etkileri**

D vitamini reseptörü birçok doku ve hücrelerde bulunur. Bu da D vitamininin bağırsak, böbrek ve kemik doku dışındaki etkilerinin de olduğunu göstermektedir. D vitamininin doğrudan ya da dolaylı olarak hücre proliferasyonunu, diferansiasyonunu ve apoptozisini regüle etmekte görev alan genleri kontrol ettiği bilinmektedir (Şekil 3). Enfeksiyonlara karşı doğal immün cevabın uyarılmasında rol aldığı ve eksikliği durumunda lökosit kemotaksisinin etkilenip immün yanıt bozulduğundan, enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bilinmektedir (47-49). D vitamini eksikliği ile solunum yolu, idrar yolu, yumuşak doku, tüberküloz ve Human Immunodeficiency



Virus (HİV) dahil bir çok enfeksiyon hastalıklarının gelişimi ve seyri arasında ilişki bulunmaktadır (50).

25 OH vitamin D hem viral hem de bakteriyel uyarıya yanıt olarak antimikrobiyal peptidlerin indüksiyonunu sağlar. Otofaji, reaktif nitrojen ve oksijen ara maddelerinin sentezi gibi immunité mekanizmalarını indüklemektedir (51). Ağır vitamin D eksikliği olan rikets hastalarında hem pnömoni gelişme riski, hem de solunum yolu enfeksiyonlarında yüksek morbidite mevcuttur (52,53). 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D'nin antineoplastik, antiproliferatif etkisi yanında hücre differansiasyonunu düzenlediği, tümörün yayılımını engellediği, apoptozisi ve anjiyogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir. Eksikliğinin hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, damarlarda kalsifikasyon-enflamasyon, konjestif kalp yetersizliği insidansında ve mortalitesinde artış ile ilişkisi bulunmuştur (54). Rikets hastalarında kardiyomiyopatinin D vitamini tedavisi ile düzeltildiği gösterilmiştir (55). İntrauterin ve postnatal dönemlerdeki yeterli D vitamini düzeylerinin beyin gelişimi ve mental fonksiyonlar açısından önemli olduğu düşünülmektedir (56-58). D vitamini eksikliğinin bazı psikiyatrik hastalıklarda önemli olduğu, örneğin otizm, şizofreni, depresyon sıklığında artma ve Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (59). Bunu 25 OH D vitamini 1,25 (OH)<sub>2</sub> D'ye çeviren 1 alfa hidroksilaz enziminin beynin birçok alanında bulunduğunun keşfedilmesi, D vitamini ile nöronal farklılaşma, akson bağlantısı, dopaminogenezini, beyin yapısı ve işlevi ile ilişkisini gösteren klinik veriler desteklemiştir (60).

D vitamini düzeyinin alerjik hastalıklar ve astım gelişiminde de rolü olduğu düşünülmektedir (61). Lenfositlerin uyarılması, proliferasyonu ve T helper hücre değişimindeki etkisi sayesinde doğal ve kazanılmış immün sistem gelişiminde rol oynamaktadır (62). Prenatal ve postnatal erken dönemde D vitamin eksikliği T helper 2 sayısını arttırmakta, interlökin 10 sentezini azaltmakta, makrofaj ve dendritik hücreler üzerinden proinflamatuvar sitokin üretimini arttırmaktadır (63). D vitamin kullanımı bir taraftan T helper 2 ekspresyonunu azaltarak havayollarında aşırı duyarlılığı azaltır, diğer taraftan CD<sub>4</sub> T hücrelerinin glukokortikoid reseptör ekspresyonunu arttırıp glukokortikoidlere yanıtı güçlendirir (64, 65). Atopik dermatit ve besin allerjisi olan çocuklarda D vitamini düzeyinin düşük olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (66).

Gebelikte D vitamini eksikliğinin, çocuklarda tip 1-2 diyabet ve obezite gelişme riskini

artırdığı bilinmektedir (67). Yapılan çalışmalar 1 yaşına kadar D vitamini desteği verilen bebeklerin ileri yaşamında diabetes mellitus tip 1 gelişmesinin %80 azaldığı gösterilmiştir (56).

## **D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ve D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ**

D vitamini eksikliği veya yetersizliği tanımı tam bir görüş birliği olmayıp için farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Institute of medicine (IOM) ve global konsensus nutrisyonel rikets önleme ve yönetim grubu 25 OH vitamin D eksikliği tanısı için <12 ng/ml, yetersizliği için 12-20 ng/ml değerlerinin kullanımını önermektedir. İngiliz çocuk ve adolesan kemik grubu, İngiliz ulusal osteoporoz sosyete grubu, Kanada pediatrik sosyete grubu 25 OH vitamin D eksikliği tanısı için <10 ng/ml, yetersizliği için 10-20 (25) ng/ml değerlerinin kullanımını önermektedir. Öneri gruplarının büyük çoğunluğunda, 25 OH vitamin D düzeyinin >20 ng/ml olması yeterli olarak kabul edilmektedir (Tablo 1) (68).

**Tablo 1. Serum 25-OH D vitamin düzeyine göre D vitamini durumunun değerlendirilmesi**

<b>Durum</b>	<b>Serum 25-OH vitamin D düzeyi (ng/ml)</b>		
<b>Eksiklik</b>	<12*	<10**	<10***
<b>Yetersizlik</b>	12- 20	10-20	10-25
<b>Normal</b>	20-100	20-100	25-90
<b>D vitamini intoksikasyonu</b>	>100+hiperkalsemi, hiperkalsiuri, PTH suprese)		

\*Institute of medicine, \*\*British Paediatric and Adolescent bone group, \*\*\*Canadian Paediatric Society.

## **PARATHORMON**

Polipeptid yapıda bir hormon olan PTH, paratiroid bezlerindeki ana hücrelerde (chief) sentezlenir, depolanır ve salgılanır. Yapımı ve salınımı, kandaki iyonize kalsiyum miktarı ile ilişkilidir. PTH salgılanmasını hipokalsemi arttırırken, hiperkalsemi baskılamaktadır. PTH, kemik ve böbrek tubülüs hücrelerine olmak üzere başlıca olarak iki uç organ üzerinde etkilidir (69). PTH düzeyini, serum magnezyum düzeyi de etkiler. Serumda magnezyumun düşük olduğu durumlarda, kalsiyum konsantrasyonu düşük olsa bile PTH salgılanmasında beklenen artış olmaz. PTH'ya reseptör düzeyinde direnç gelişir. Magnezyum, D vitamini sentezi ve aktivasyonu için gerekli bir kofaktördür ve dolayısı ile kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırır, normal paratiroid fonksiyonunu destekler (70). PTH, kemik ve böbrekte bulunan spesifik reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazı aktive eder. Böbreklerde distal tubüllerden kalsiyum reabsorpsiyonu artırır, kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırır, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D sentezinde artış yaparak ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu düzenler. Böbrek tubüllerinden fosfat rearabsorpsiyonunu inhibe ederek plazma fosforunu düşürür (71,72).

## **KALSİTONİN**

Kalsitonin, nöral krestten kaynaklanan ve tiroid bezi boyunca dağılan parafoliküler hücrelerden salgılanmaktadır. Kalsitonin regülasyonunda başlıca rol oynayan faktör plazmadaki serbest kalsiyum düzeyidir. Hiperkalsemi, kalsitonin salgılanmasını kalsiyuma duyarlı reseptörler aracılığı ile uyarırken, hipokalsemi kalsitonin salgılanmasını azaltmaktadır. Kalsitoninin farmakolojik dozları serum fosfat ve kalsiyum konsantrasyonunu azaltmaktadır. Etkisini osteoklastlar üzerinden kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek göstermektedir (73).

## **KALSİYUM METABOLİZMASI**

Kalsiyum insan iskeletinin ana mineralidir. Total vücut kalsiyumunun % 99'u kemik yapıda ve çoğu hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur (74,75). İskeletteki toplam kalsiyum doğumda 25-30 gramdan, erişkin dönemde kadınlarda 900, erkeklerde 1200 grama yükselir (76). Fetüs yaklaşık 30 gr kalsiyum deposu ile doğar. Üçüncü trimesterde fetüsün plazma kalsiyum konsantrasyonu, annenin serum kalsiyum konsantrasyonundan fazla olduğu için kalsiyum iyonları plasentadan aktif transport yoluyla taşınarak fetüse geçer (77).

Vücut sıvılarındaki % 1'lik kalsiyum kısmı, hücre membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (endokrin sekresyon, koagulyasyon, enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumda kalsiyum üç fraksiyonda bulunur; % 50'si iyonize, % 40'ı proteine bağlı ve % 5-10'u laktat, bikarbonat ve sitrat iyonu ile kompleks yapıdadır. Proteine bağlı kalsiyumun % 90'ı albumine, geri kalan % 10'luk kısım globuline bağlanır. Serum albumin değişiklikleri esas olarak total kalsiyum yoğunluğuna yansır (78). Normal plazma kalsiyumu infantil dönemde 8,8-10,8 mg/dl (79). Her 1 g albümine yaklaşık olarak 0,8 mg/dl kalsiyum bağlanır. Besinlerle alınan kalsiyumun % 80'i feçesle, % 20'si idrarla atılır. Alınan kalsiyumun %30-45'i duodenum, jejunum ve ileumdan emilir. Glomerüllerden filtre edilen kalsiyumun yaklaşık %98 geri emilirken, %1-2'lik kısmı idrarla atılmaktadır. Anne sütünde 300 mg/L, mamalarda 530 mg/L, inek sütünde 1200 mg/L kalsiyum vardır. Günlük kalsiyum ihtiyacı 0 - 6 ay arasında 210 mg, 7 - 12 ay arasında 270 mg, 1 - 3 yaş arasında 500 mg, 4 - 8 yaş arasında 800 mg' dır (79). İyonize kalsiyumun düzenlenmesinde en etkili iki faktör 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini ve parathormondur (72).

## **FOSFOR METABOLİZMASI**

Vücuttaki total fosforunun % 85'i kemikte (Ca-Pi tuzları), % 15'i ise hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Hücre dışı sıvıdaki fosforun % 10'u proteine bağlı, % 35'i sodyum, kalsiyum ve magnezyum ile kompleks yapıda, geri kalan % 55'lik kısım ise iyonize olmak üzere üç fraksiyonda bulunur (78). Organik fosfor karbonhidratların, yağların, proteinlerin ve nükleoproteinlerin bileşiminde bulunur. İnorganik fosfor ise kalsiyum ile birlikte kemik dokusunun ana elementidir. Asit-baz dengesinin sağlanmasında inorganik fosfor önemli bir iyondur (69). Beslenme ile alınan fosforun üçte ikisi gastrointestinal sistemden emilir. Bağırsaklardan emilimin büyük kısmı D vitamini tarafından düzenlenir (72, 78). Glomerüllerden filtre olan fosforun en az % 90'ı geri emilir. Serumdaki fosfor seviyesi düştüğünde 1,25 (OH)<sub>2</sub> D sentezinin uyarılır, kemikten fosfor ve kalsiyum rezorbe edilerek hücre dışı sıvıya geçişi ve böbreklerden fosfor geri emiliminin artırılır (78).

## RİKETS

Rikets, kıkırdak matriksin kalsifiye olmaması, dolayısı ile enkonral kemikleşmenin düzenli oluşamaması ile karakterize, büyüme döneminde görülen patolojik bir olaydır. Gelişmesini tamamlamamış kemik dokusunda, mineralizasyon yetersizliğine bağlı olduğundan hem kemik yapımı hemde kemik sağlamlığı etkilenmektedir. Osteomalazide epifizler kapandıktan sonra kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliği nedeni ile oluştuğundan dolayı yalnızca kemik dokusunun sağlamlığı etkilenir.

### Epidemiyoloji

D vitamini eksikliğine bağlı görülen riketsin sıklığı, iklime, coğrafik koşullara ve sosyo - ekonomik duruma göre değişiklikler gösterir. İlk bulgular büyümenin en hızlı olduğu dönemde ortaya çıkar. Prematürelde büyüme daha hızlı olduğundan daha kolay rikets oluşur. Nadir olarak, annelerinde D vitamin eksikliği olan çocuklarda konjenital rikets oluşabilir. Kalsiyum alımının düşük olması, yenidoğanlarda klinik bulguların ortaya çıkışını etkiler. Genellikle 2-3. aylarda belirtiler görülmeye başlar ve 2-3 yaşına kadar devam eder. Deri pigmentasyonu D vitamin emilimini etkilediği için pigmentasyon fazlalığı olanlarda güneş ışınlarından yararlanma az olur ve siyah ırkta rikets daha sık görülür (79-81). Tablo 2’de rikets tipleri ve laboratuvar bulguları gösterilmiştir (82).

**Tablo 2.** Rikets tipleri ve laboratuvar bulgular

	<b>Nutrisyonel Rikets</b>	<b>D Vitamini Bağımlı Rikets Tip 1</b>	<b>D Vitamini Bağımlı Rikets Tip 2</b>	<b>Hipofosfatemik Rikets</b>
Kalsiyum	↓/N	↓	↓	N
Fosfor	↓/N	↓/N/↑	↓	↓
ALP	↑	↑	↑	↑
25 (OH) vit D	↓	↑	N	N
1,25(OH) <sub>2</sub> vit D	↓/N/↑	↓	↑	N
PTH	↑	↑	↑	N
KMD	↓	↓	↓	N/↑
Tedavi	Ca, vit D, P	Kalsitriol	Yüksek doz Ca	P, kalsitriol

**KMD:** Kemik mineral dansitesi; N: Normal; ↑: Yüksek; ↓: Düşük.

## 1-Nutrisyonel rikets

İskelet sisteminde mineralizasyonun gecikmesi sonucunda büyümekte olan organizmada oluşan hastalık tablosudur. Klinik bulgular büyüme sırasında, karakteristik olarak epifizleri ve metafizleri ilgilendirir. Histolojik değişiklikleri kalsifiye olmamış osteoid doku ve kırırdağın aşırı miktarda birikmesi oluşturur. Rikets yalnızca çocukluk yaş grubunda görülür ve büyüyen kemiklerin hastalığıdır (69). Hikaye, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyografi ile tanı konulur. Tablo 3’de rikets oluşumunu kolaylaştıran faktörler gösterilmiştir (83).

**Tablo 3. Rikets oluşumunu kolaylaştıran nedenler**

<p><b>1. D Vitamininin yetersiz sentezi ya da yetersiz alımı</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Yetersiz güneş ışını, koyu cilt rengi</li><li>b) Diyetteki D vitamini içeriklerinin düşük olması, hamilelikte kötü beslenme</li></ul> <p><b>2. Yağda eriyen vitaminlerin düşük emilimi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Kolestatik karaciğer hastalıkları</li><li>b) Pankreatik yetmezlik, biliyer obstrüksiyon</li><li>c) Çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu</li></ul> <p><b>3. D Vitaminini metabolizması bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Sitokrom P-450 enziminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampin...)</li><li>b) Bozuk 25 OH vitamin D yapımı, diffüz karaciğer hastalığı</li><li>c) Düşük 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini sentezi, ilerlemiş renal hastalıklar</li><li>d) Herediter renal alfa-1 hidroksilaz eksikliği (D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1)</li></ul> <p><b>4. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitaminine son organ direnci ( D vitamini metaboliti reseptörlerinin yokluğu ya da bozuk oluşu; D vitaminine bağımlı rikets tip 2)</b></p> <p><b>5. Yüksek fosfat tüketimi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Alüminyum hidroksit içeren fosfat bağlayıcı antiasitlerin kullanımına bağlı fosfat emiliminin bozulması</li><li>b) Renal tübüllerden aşırı fosfat atılımı (X’e bağlı hipofosfatemik rikets)</li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## **Riketsin Klinik Bulguları**

Riketsin etkileri en çok kemik doku üzerinde görülür. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets, preterm bebeklerde daha erken olmak üzere, en sık bebeğin hızlı büyüdüğü ilk 3-4 aydan iki yaşına kadar olan dönemde görülür. Hayatın ilk bir yılında el ve ayak bileklerinde genişleme, göğüs kafesinde kostokondral bileşkelerde genişlik (raşitik rozary) en belirgin bulgudur. Alt kostalardaki yumuşama sonucu diyafragmanın içeriye doğru çekilmesi sonucu Harrison oluğu görünümü, kraniotabes (>2-3 ay), sütürlerde genişlik ve ön fontanelde kapanmada gecikme görülür. İlk yıldan sonra iskelet deformiteleri, kas zayıflığı bulguları belirginleşir. Çocuk yürümeye başladıktan sonra oluşan O veya X bacak deformitesi görülür. Daha çok yeşil (yaş) ağaç kırıkları olmak üzere kosta veya alt ekstremitede kırıklar gelişebilir. Kemik ağrısı ve kas zayıflığının sonucudur. Kafatasında kaput quadratum görünümü olur. Dişlerin çıkmasında gecikme ve çürümeler olur. Daha büyük çocuklarda kemik ağrıları ve halsizlik ön plandadır. Adolesan döneminde ise yenidoğanlarda olduğu gibi radyolojik ve biyokimyasal bulgular siliktir. Hipokalsemi özellikle tetani ile kendini gösterir. Bu yaşlarda X-bacak deformitesi görülebilir (84).

### **Riketsin kemik ilişkili klinik ve radyolojik bulguları:**

- 1-El ve ayak bileklerinde genişleme
- 2-Gecikmiş fontanel kapanması
- 3-Gecikmiş diş çıkarma (10 aylık iken kesici diş yok, 18 aylık iken azı diş yok )
- 4-Bacak deformitesi (genu varum, genu valgum, windswept deformite)
- 5-Raşitik rozary (genişlemiş kostokondral eklemler)
- 6-Frontal boosing, kraniotabes
- 8-Kemik ağrısı, huzursuzluk, sinirlilik
- 10.Metafizlerde genişleme, fırçalaşma, çanaklaşma ve kaba trabeküler patern
- 11.Epifizlerin genişlemesi, osteopeni
- 13.Pelvik deformasyonlar ve pelvis çıkış darlığı
- 14.Klinik deformitelere uygun uzun süreli deformiteler
- 15.Minimal travma ile kemik kırıkları

## Kemik dışı bulgular:

- 1.Hipokalsemik nöbet ve tetani
- 2.Hipokalsemik dilate kardiyomiyopati (kalp yetmezliği, aritmi, kalp durması, ölüm)
- 3.Psikomotor bozuklukluklar, fiziksel gelişim bozuklukları ve lineer büyüme yetersizliği
- 4.Kas güçsüzlüğü ile motor gelişimsel gerilik
- 5.Kafa içi basınç artışı.

## Rikets laboratuvar bulguları

Rikets düşünülen bir hastada tanıyı desteklemek için serum kalsiyum, fosfor ve ALP düzeylerine bakılır. Tablo 4’de evrelerine göre riketsin laboratuvar bulguları gösterilmiştir (3). Raşitizmde biyokimyasal değişimlere göre üç dönem belirlenmiştir (85).

**Tablo 4.** Riketsin evrelerine göre laboratuvar bulguları

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25OHD	1,25(OH) <sub>2</sub> D	Radyoloji
1	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopeni
2	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Raşitik değişiklik
3	↓/↓	↓/↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↓/N/↑	Şiddetli raşitik bulgular

N: Normal; ↑: Yüksek; ↓: Düşük; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; PTH: Parathormon; ALP: Alkalen fosfataz.

**1. Dönem:** Bağırsaklardan kalsiyumun emilememesi ve kemiklerden rezorbe olamaması sonucu hipokalsemi gelişir. Renal fosfor reabsorpsiyonu normaldir. Serum fosfor düzeyi normaldir. Kemikte mineralizasyon yetersizliği ve artmış turnover, serum alkalen fosfataz aktivitesinin artmasına neden olur. 25 OH vitamin D seviyeleri düşer, ancak 1,24 (OH)<sub>2</sub> vitamin D artar veya değişmez.

**2. Dönem:** Sekonder hiperparatiroidi, kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu ve böbreklerden artmış kalsiyum reabsorpsiyonu ile serum kalsiyum düzeyini normale getirir. Artmış PTH’un böbrek üzerine etkisi ile idrarla fosfor atılımı artar ve serum fosfor düzeyi düşer. Alkalen fosfataz aktivitesi artmış olarak devam eder.

**3. Dönem:** D vitamini metabolitlerinin tam veya kısmi yetersizliği sonucunda kemiklerden yetersiz kalsiyum rezorpsiyonu olur ve serum kalsiyum düzeyi yeniden düşer. Serum fosfor düzeyi düşüktür ve alkalen fosfataz aktivitesi artmaya devam eder. Sekonder hiperparatiroidi,



düşük kalsiyum ve düşük fosfor düzeylerinin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir. Sıklık AMP atılımında artma ve glisin, serin, treonin, tirozin, glutamin, lizin ve histidin artışı ile karakterize aminoasidüriye neden olur. D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, hipofosfatemi ve artmış ALP titresiyile sonuçlanır (86).

**Radyolojik değişiklikler:** erken tanıda el bileği grafisi kullanılır. Kemiklerin distal metafiz uçları genişler, kemik kısım distale doğru konkavlaşır (raşitik kadeh) ve düzensizleşir. Şaft yoğunlukları azalır. Yaş ağaç kırıkları görülebilir. Tedaviden 10-20 gün sonra kalsifikasyon çizgisi belirir. Kemik yoğunluğunda artma görülür (80).

**Rikets tedavisi:** bebek ve çocuklarda vitamin D profilaksi ve tedavi önerileri tablo 5 de verilmiştir (82).

**Tablo 5.** Rikets tedavisinde önerilen D vitamini tedavisi dozları

Yaş	Günlük doz (90 gün) Ünite	Tek doz Ünite	İdame dozu Ünite
<3 aylık	2000	Kullanılmaz	400
3-12 ay	2000	50.000	400
12 ay-12 yaş	3000-6000	150.000	600
>12 yaş	6000	300.000	600
Yorum	Vitamin D <sub>2</sub> veya D <sub>3</sub> kullanılabilir	Vitamin D <sub>3</sub> tercih edilmelidir	Vitamin D <sub>2</sub> veya D <sub>3</sub> kullanılabilir

Nutrisyonel D vitamini eksikliğinin tedavisinde, D vitamininin verilmesi ile biyokimyasal ve yapısal düzelmeye sağlanır. Tedavi başlangıcında ALP aktivitesinde yükselme görülse de 2-4 hafta içinde normale iner. Günlük dozun altı ay devamı gerekebilir. Uyumsuzluk nedeniyle günlük tedavinin sürdürülmeyeceği düşünülen olgularda ve malabsorbsiyon durumlarında 150.000 – 300.000 IU bir seferliğine oral ya da intramuskuler verilebilir (stoss tedavi). İyi beslenen çocuklarda stoss tedavisinin nefrokalsinozise yol açabileceği de akılda tutulmalıdır (79,83,87). İlk iki hafta tedaviye kalsiyum eklenmesi, aç kemik sendromu açısından yararlıdır. Özellikle hipokalsemi olgularında mutlaka verilmelidir. Bu amaçla ek oral 0,5 - 1 g/gün kalsiyum tuzu verilmesi yeterlidir. Aktif D vitamini metabolitlerinin nutrisyonel rikets tedavisinde yeri yoktur.

Bir kaç hafta içinde radyolojik iyileşme belirtileri, metafizde kalsifikasyon hattı ile kendini gösterir. Bu kalsifikasyon hattı 2-3 yıl boyunca metafizer zonda sebat eder. Bacaklardaki oluşmuş deformitelerin düzelmesi yıllar alabilir (79, 83).

### **2-D Vitaminine bağımlı rikets tip 1 (psödovitamin D eksikliği)**

Renal mitokondriyal sitokrom P450 enziminin katalizlediği 1- $\alpha$  hidroksilaz eksikliği nedeniyle oluşur. Otozomal resesif kalıtımla geçer. Klinik bulgular nutrisyonel riketse benzer. Farkı 4 ay gibi daha erken yaşlarda başlayabilmesi, rikets bulgularının daha ciddi olması ve nutrisyonel rikets tedavi dozlarında kliniğin düzelmemesidir. Serum 25 OH vitamin D normal olmasına karşın 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamin düzeyi düşüktür. 1- $\alpha$  hidroksilaz enzimi 12q14'de lokalizedir. Bu bölgedeki mutasyonlar hastalığa neden olur (88). Kalsitriole çok iyi yanıt verir. Tedavi dozu 0,5- 2  $\mu$ g/gün arasında değişir. 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D sentez kusuru, böbrek yetmezliğinde de görülür. Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen osteodistrofi hem 1- $\alpha$  hidroksilasyon yetersizliği hem de sekonder hiperparatiroidi sonucunda oluşur (89).

### **3-D Vitamini bağımlı rikets tip 2 (D vitamini dirençli rikets)**

Hereditör D vitamini dirençli rikets olarak da bilinir. Dolaşımdaki 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D düzeyi yüksektir. Otozomal resesif olarak geçer, rikets ve ağır hipokalsemi hakimdir. Başlangıç yaşı 2 yaştan erkendir. Adölesan-erişkin yaşlarda da başlayan tipler tariflenmiştir. Değişik derecelerde hem rikets, hem de hipokalsemi görülür. Olguların %50'sinden fazlasında doğumdan itibaren total alopesi görülür. Kaşlar ve kirpikler de yoktur. Bazı olgularda 7-9 yaşına doğru metabolik kemik hastalığında spontan remisyon gözlenirken, bazı ağır olgular hipokalsemik konvulziyon ve pulmoner komplikasyonlar nedeni ile yaşamın ilk 3 yılında kaybedilirler. Reseptör veya post reseptör düzeyinde D vitaminine karşı son organ yanıtı zıllığı vardır. Tedavide oldukça yüksek doz, aktif D vitamini analogları kullanılır. Kalsitriol 3-6 mcg/gün doza kadar çıkılabilir. En az 3 -6 ay süreyle yüksek doz (3 gr/ gün) kalsiyum desteğine ihtiyaç vardır. Hastalar nefrokalsinozis açısından takip edilmelidirler. Bol sıvı ile diürez sağlanmalıdır (83).

#### **4-Hipofosfatemik rikets**

Nutrisyonel olmayan riketsin en sık rastlanan şekli, ailevi hipofosfatemidir. 20.000 de bir görülür. Bunun da en sık (% 80) tipi X'e bağlı dominant hipofosfatemik riketsdir. X kromozomu üzerinde bulunan dominant bir genle taşınır. Renal fosfor kaybı, anormal D vitamini metabolizması ve kemik mineralizasyonunda bozukluk ile karakterizedir. Fosforu regüle eden bozuk gen (PHEX) klonlanmış olup yerleşimi Xp22.1 olarak belirlenmiştir. Çeşitli PHEX gen mutasyonları gösterilmiştir (90,91).

Hipofosfatemi, alt ekstremitelerde O-bacak deformitesi ve baskılanmış büyüme hızı klinik bulgusu ile kendini gösterir. Bulgular genellikle yaşamın ilk yılının sonuna doğru ortaya çıkar. En ciddi etkilenen bölge bacaklardır, raşitik rozari ve kas zayıflığı görülmez. Dişlerde bozulma ve abse oluşumu sıktır. Tedavi edilmemiş olgularda belirgin boy kısalığı oluşur. Serum fosforu düşük, serum kalsiyumu normal, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D vitamini normal ya da düşük, PTH normal ya da yüksektir. Radyolojide infantil dönemde tüm metafizlerde genişleme, çanaklaşma ve firçalaşma görülürse de en belirgin bulgular diz grafisinde dir. Osteopeni yoktur ve kemik yoğunluğu ölçümü normaldir. Bugün için optimal tedavide fosfor desteği ve aktif D vitamini analogu gerekli ajanlardır. Fosfor 50 - 100 mg/kg/gün olarak günlük 1- 4 gram verilebilir. Hedef fosfor düzeyi 3 mg/dl' dir. Aktif D vitamini metaboliti olarak kalsitriol 15 - 20 ng/kg/gün dozda başlanıp 40 - 50 ng/kg/ gün dozuna kadar arttırılabilir. Otozomal dominant (FGF23 gen mutasyonu), otozomal resesif hipofosfatemik rikets (dentin matriks protein 1=DMP1 mutasyonu) ve hiperkalsiüri ile seyreden herediter hipofosfatemik rikets (SCL34 A3 mutasyonu) formları da mevcuttur (83).

#### **PRETERM OSTEOPENİSİ**

Preterm osteopenisi preterm bebeklerde görülür ve aynı zamanda metabolik kemik hastalığı (MKH) olarak bilinmektedir. Doğum ağırlıkları 1000 gramın altındaki bebeklerin %50'den fazlasında görülür ve kırık oranı daha yüksektir (92). Fetal kalsiyum - fosfor transportunun % 80'i özellikle üçüncü trimesterde gerçekleşmektedir. Üçüncü trimester ortalarında 100 - 120 mg/kg/gün kalsiyum ve 70 mg/kg/gün fosfor birikimi olmaktadır. Doğumdan sonra umbilikal kordun kesilmesiyle, bebeğe kalsiyum ve fosfor geçişi durur. Bu durum PTH salgılanmasının artışına yol açar. Postnatal dönemde kalsiyum ve fosfor alımı yetersizse, hipokalsemiye sekonder D vitamini

salınır, D vitamini etkisi ile gastrointestinal sistemden Ca – P Emilimi artar. Ancak diyetle alınan makro mineral yetersizliği varsa fosfor eksikliği devam eder. Postnatal üçüncü haftalarda kemiklerde demineralizasyon gelişmeye başlar. Postnatal dönemde yeterli kalsiyum-fosfor birikimini sağlayan faktörler arasında diyetteki kalsiyum/fosfor oranı (1.7/1), diyetle yeterli yağ, laktoz ve sıvı alımı, hiperosmolarite, çözünülebilirlik, yüksek solüt yükü sayılabilir. Anne sütündeki kalsiyum ve fosfor Emilimi çok iyidir, ancak birikim 20 - 30 mg/ kg/ gün kadardır (93).

Preterm osteopenisinin etiolojisinde en çok suçlanan makro mineral eksikliğidir. Anne sütündeki protein, yağ, enerji, sodyum, klor ve potasyum içeriği term bebekler için yeterlidir, ancak protein, kalori, elektrolit, kalsiyum ve fosfor içeriği hızlı büyüyen preterm için yetersizdir (83,93). Preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde anne sütü güçlendirici veya preterm maması kullanılması, enteral beslenemeyen bebeklerde total parenteral nutrisyon (TPN) solüsyonlarına yeterli kalsiyum ve fosfor eklenmesi gereklidir. Preterm yenidoğanlara günlük 800 IU D vitamini verilmesi genellikle yeterli serum düzeylerini sağlamaktadır. Preterm maması veya anne sütü güçlendiricileri ile intrauterin kalsiyum-fosfor depolanmasına yakın düzeylerde mineral alımına erişilebilir. Bebek 2- 2,5 kg' a ulaşana dek anne sütünün güçlendirilmesi önerilmektedir (93).

Preterm osteopenisi tanısında, alkalen fosfataz düzeyi ile osteopeni ve/veya kırıkların radyolojik bulguları önemlidir. Ancak radyolojik bulgular kemik dansitesi %30 azaldığında saptanabildiği için tanı açısından kullanımı sınırlıdır. Dual X ray absorpsiyometri (DXA) kullanılması, kemik mineralizasyonunun daha hafif şekillerinin belirlenmesini sağlar. Ancak preterm bebeklerde referans veri tabanı yetersizliği, hasta başı inceleme yapılamaması, radyasyon alınması riski nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Son yıllarda kemikte ses hızının (speed of sound: SOS) kantitatif ultrasonografi cihazı ile ölçülmesi, osteopeni tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem kemik dansitesi, kortikal kalınlık, elastisite ve kemiğin mikro yapısı hakkında bilgi vermektedir (94).

## D VİTAMİNİ HİPERVİTAMİNOZU

D vitamini aşırı duyarlılığı, idiyopatik infantil hiperkalsemi, Williams-Beuren sendromu, granümatöz hastalıklar gibi istisnai durumlarda D vitamini hipervitaminozu gelişebilir. D vitamini aşırı duyarlılığı, kalsidiol ve kalsitriolün bozulmuş katabolizmasından veya feedback mekanizması ile kontrol edilemeyen aşırı yerel veya sistemik kalsitriol sentezinden kaynaklanabilir (95). Genellikle vitamin D'nin aşırı alımına sekonderdir. İntoksikasyon durumu, genellikle bir defada 100.000 ünitenin üzerinde D vitamini tedavisi uygulanan vakalarda ortaya çıkmaktadır. Bazı durumlarda sütün mandıra tarafından aşırı güçlendirilmesi gibi durumlarda, farkında olunmadan aşırı vitamin D alımı olur. Vitamin D bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu arttırdığı için hiperkalsemi gelişir ve aşırı kemik rezorpsiyonuna neden olur. Yüksek dozda D vitamini alımını takiben 1-3 ay içerisinde semptomlar ortaya çıkar. İntoksikasyonun belirtileri hiperkalsemiye bağlıdır. Gastrointestinal sistem bulguları olarak bulantı ve kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, konstipasyon, pankreatit, kardiyak bulgulardan kısa QT ve aritmiler, santral bulgulardan letarji, konfüzyon, hipotoni, depresyon, hallusinasyon, dezoryantasyon, koma görülebilir. Hiperkalsemi nedeni ile renal konsantrasyon mekanizmaları da bozular. Poliüri, dehidratasyon ve hipernatremiye sebep olur. Hiperkalsemi akut ve kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Nefrolitiyazis ve nefrokalsinoza yol açabilir. Ölümler genellikle dehidratasyon veya aritmiye bağlı olur.

Vitamin D intoksikasyonunun klasik bulguları hiperkalsemi, hiperkalsiüri, PTH baskılanması ve serum vitamin D düzeyinin 100 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır. Hipervitaminoz D ise serum vitamin D düzeyinin 100 ng/ml'nin üzerinde olmasıdır. Hiperfosfatemi ve PTH düzeyinin hiperkalsemiye sekonder baskılanması da görülür. Hiperkalsiüri nefrokalsinozise sebep olabilir. 1,25 vitamin D düzeylerinin normal olması düşük PTH, hiperfosfatemi ve 1,25 vitamin D'nin direkt etkisine bağlı renal 1 alfa hidroksilazın down regülasyona bağlıdır. 1,25 D vitamini yüksekte olabilir.

Ayrıcı tanıda hiperkalseminin diğer nedenleri ekarte edilerek konur. Hiperparatiroidizmde hipofosfatemi görülmesi, Williams sendromunda fenotipik görünüm ve eşlik eden kardiyak hastalıklar, vitamin D intoksikasyonu ile ayrıcı tanıda yardımcı olur. Küçük bebeklerde subkutan yağ nekrozu hiperkalseminin yaygın sebebidir ve deri bulguları vardır. Benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide, klinik tablo ılımlı ve semptomsuz olur, hipokalsiüri ile birlikte

görülür. Malignitelerde de hiperkalsemi görülebilir. Özellikle böbrek yetmezliğinde yüksek doz kalsiyum alımı hiperkalsemiye neden olur. Tedavide rehidratasyon ile serum kalsiyum seviyesi düşer, prerenal azotemi düzelir. Hidrasyona bağlı olarak artan idrarla kalsiyum da atılır. Loop diuretiklerle birlikte veya tek başına serum fizyolojikle hidrasyon, hafif ve orta düzey hiperkalsemide yeterlidir. Ağır formlarda glukokortikoidlerin 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D aktivitesini bloke etmesi ile intestinal kalsiyum emiliminin azaltılarak, 1,25 (OH)<sub>2</sub> ve 25 OH vitamin D düzeyleri düşürülür. Kalsitonin kemikten rezorpsiyonu inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini en hızlı düşüren ilaçtır ancak verildikten iki saat sonra taşiflaksi gelişebilir. Yaşamı tehdit eden durumlarda tercih edilebilir. Bifosfonatlar osteoklastlar üzerine etki ederek kemikten rezorpsiyonu inhibe ederler. Hemodiyaliz serum kalsiyum seviyesini hızlı şekilde düşürür. D vitamini tedavisi stoplanmak zorundadır. Prognoz çoğu zaman iyidir, fakat gidişatı fatal olabilir veya kronik böbrek yetmezliği gelişebilir. Vitamin D yağda depolanan vitamin olduğu için serum düzeyleri uzun müddet yüksek kalabilir. 25 OH vitamin D, serum ve idrar kalsiyumun birlikte takibi gerekir (96).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Çalışmamıza temmuz 2019-temmuz 2021 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ve yenidoğan polikliniğinde, 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği tanısı konulan toplam 80 hasta dahil edildi. 40 hastaya 1000 Ünite/gün (düşük doz), 40 hastaya 1500 Ünite/gün (yüksek doz), D vitamini tedavileri rastgele yöntem ile üç ay süre ile verildi. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanlar, 32. gebelik haftasından sonra doğan preterm ve term bebeklerden seçildi. Büyük çalışma gruplarının ortak önerileri dikkate alınarak, 25 OH vitamin D düzeyi <10 ng/ml ise eksiklik, 10-20 ng/ml ise yetersizlik kriteri olarak kullanıldı. 25 OH vitamin D düzeyi 20-100 ng/ml ise normal, >100 ng/ml ise yükseklik (hipervitaminozis), >100 ng/ml ve hiperkalsemi, hiperkalsiüri, PTH düşüklüğü eşlik ediyor ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edildi (68). Araştırmamız örnelemine dahil edilmeme kriterleri şunlardır:

- Doğumsal metabolik hastalık
- Siyanotik kalp hastalığı
- İlk başvuru anında term bebeklerden postnatal 28 günü aşan bebekler
- Multipl konjenital anomali
- Evre 3 ve üzerinde intraventriküler kanama
- Rh ve ABO isoimmunizasyonu olan yenidoğanlar

- 32 haftanın altında doğan prematürelere
- Parenteral multivitamin desteği verilen yenidoğanlar

25 OH vitamin D eksikliği tanısı konulan hastalar konjenital rikets bulguları açısından değerlendirildi. Fizik muayenede kraniotabes, hipotoni, raşitik rosari, sütür hatlarında genişleme, ön fontanel ve el bileğinde genişleme, harrison oluğu bulgusu, natiform kafa görünümü gibi klinik bulgular açısından değerlendirildi. Solunum sıkıntısı vb. gibi başka nedenlerle akciğer ve/veya kemik grafileri çekilmiş olan bebeklerin grafileri rikets açısından radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

### **VERİ TOPLAMA ARAÇLARI**

25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği tanısı ile tedavi verilen toplam 80 yenidoğanda, cinsiyet, gebelik haftası, doğum biçimi, doğum kilosu, anne yaşı ve anne gebelik sayısı gibi değişkenlere bakıldı. Hastaların bilgileri ve laboratuvar sonuçlarına ulaşmak için hastane otomasyon sistemi kullanıldı.

### **Rutin Laboratuvar Ölçümleri**

25-OH vitamin D eksikliği tanısı ile takip edilen tüm hastalardan postnatal ilk 24 saat içinde 2 ml venöz kan örneği, K<sub>2</sub>E Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) içeren mor kapaklı hemogram tüpüne alındı. Likit kromatografi kütle spektrometrisi yöntemi (LC-MC) ile agilentinfinity cihazında çalışıldı. Postnatal 4. gün kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon, gerektiğinde magnezyum, serum albumin düzeyi için CAT (Serum Sep Clot Activator) sarı kapaklı kuru biyokimya tüpüne 2-3 ml kan alındı. Alınan numuneler Roche cobas 8000 (1944-07 seri numaralı) cihazında uygun kitler kullanılarak kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Postnatal 4. gün idrarda kalsiyum ve kreatinin tespiti için idrar kabına 2 ml spot idrar alınarak, Cobas 8000 cihazında kolorimetrik enzimatik yöntemle çalışıldı. PTH ölçümünde Eclia elektrokemoluminesans immünolojik yöntemi kullanıldı. 25 OH vitamin D, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı gibi laboratuvar testleri tedavinin 3. ayı sonunda aynı laboratuvar yöntemleri kullanılarak tekrarlandı. Hiperkalsiüri tespit edilen hastalarda, nefrokalsinozis veya taş açısından renal ultrasonografi incelemesi yapıldı.



**Tedavisi protokolü:** 1000 ünite/gün D vitamini (devit 3<sup>R</sup>) tedavisi ilk gün 7 damla, ertesini gün 8 damla olacak şekilde ağız yolu ile verildi. 1500 ünite/gün D vitamini (Devit 3<sup>R</sup>) tedavisi ilk gün 11 damla, ertesini gün 12 damla olacak şekilde ağız yolu ile verildi. Hipokalsemi saptanan bebeklerde, serum kalsiyum düzeyi ve semptom durumuna göre intravenöz %10 kalsiyum glukonat veya oral kalsiyum laktat tedavisi elementer kalsiyum 50-75 mg/kg/gün olarak, 7-10 gün süre ile verildi. Üç ay sonraki kontrolde 25 OH vitamin D düzeyi >100 ng/ml saptanan hastalarda D vitamini tedavisine üç hafta ara verildi. Fosfor düşüklüğü saptanan hastalarda, intravenöz veya oral (potasyum fosfat) fosfat tedavisi 36-72 mg/kg dozunda fosfor düzeyi yükselineye kadar verildi.

**Tanımlamalar:** gebelik haftası 37 ve üzerinde doğan bebekler term, altında doğan bebekler preterm olarak kabul edildi. Total kalsiyum düzeyi, doğum tartısı 1500 gramdan düşük olan preterm bebeklerde 7 mg/dl nin altında, 1500 gramın üstünde doğan preterm bebeklerde ve term bebeklerde 8 mg/dl nin altında olması hipokalsemi sınırı olarak kabul edildi. Total kalsiyum düzeyi 11 mg/dl üzerinde olması hiperkalsemi olarak değerlendirildi. Kan fosfor düzeyi 4 mg/dl nin altında olması hipofosfatemi, preterm bebeklerde 9 mg/dl'nin üzerinde veya term bebeklerde 8.2 mg/dl üzerinde olması hiperfosfatemi kabul edildi. Serum ALP değeri 450 IU/L üzerinde ise yüksek kabul edildi. Serum PTH düzeyi 6.42 pg/ml altında ise hipoparatiroidi, 88.58 pg/ml üzerinde ise hiperparatiroidi olarak değerlendirildi. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı 0.81 üzerinde ise hiperkalsiüri kabul edildi (97).

**Çalışmanın Etik kurul onayı:** Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunca onaylandı (Tarih: 27.04.2021 protokol no: 2021.111.04.06). Etik kurul onay yazısı ekte sunuldu. Bu çalışma tanımlayıcı kesitsel retrospektif bir araştırmadır. Helsinki bildirgesi, çocuk hakları tavsiye kararlarına uyulmuştur.

**İstatistiksel yöntem:** verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde Statistical Package for Social Sciences

(SPSS) 27.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p değeri <0.05 düzeyinde değerlendirildi.



## **BULGULAR**

Çalışmaya dahil edilen hastaların %52.5'i erkek, %47.5'i kız idi. Ortalama doğum kilosu 2672 gram, ortalama gebelik haftası 36.1 ve %83.8'i sezaryen ile doğmuştu. Doğumların % 66.3'ü kış mevsiminde gerçekleşmişti. %52.5'i preterm, anne yaşı median 30, gebelik sayısı median 2 bulundu. Hastaların %90'ında 25 OH vitamini D eksikliği, %10'unda yetersizliği vardı ve %35'inde hipokalsemi, %2.5'inde hipofosfatemi, %1.3'ünde hiperfosfatemi mevcuttu. Hiçbir bebekte konvülzyon vb. gibi semptomatik hipokalsemi bulguları görülmedi. Alkalen fosfataz yüksekliği %2.5, PTH yüksekliği %18.8, PTH düşüklüğü %1.3 hastada tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası %5 hastada hiperkalseminin eşlik etmediği izole hiperkalsiüri mevcuttu (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öncesi laboratuvar değerleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Cinsiyet	Erkek			42,0	52,5%
	Kız			38,0	47,5%
Doğum Kilosu (Gr)		650 - 4735	2820	2672 ± 810	
Anne Yaşı		19,0 - 42,0	30,0	29,4 ± 4,7	
Gebelik Sayısı		1,0 - 8,0	2,0	2,5 ± 1,3	
Gestasyon Haftası		32,0 - 40,0	36,0	36,1 ± 2,4	
Doğum Ayı	Kış (Kasım-Nisan)			53,0	66,3%
	Yaz (Mayıs-Ekim)			27,0	33,8%
Preterm/Term	Preterm			42,0	52,5%
	Term			38,0	47,5%
Doğum Şekli	Normal			13,0	16,3%
	Sezaryen			67,0	83,8%
25 OH Vitamin D		5,0 - 18,7	5,0	6,8 ± 3,3	
	<i>Eksiklik</i>			72,0	90,0%
	<i>Yetersiz</i>			8,0	10,0%
Kalsiyum (Mg/Dl)		5,8 - 11,0	8,6	8,5 ± 1,3	
	<i>Düşük</i>			28,0	35,0%
	<i>Normal</i>			52,0	65,0%
Fosfor (Mg/Dl)		2,0 - 8,3	5,9	5,8 ± 1,0	
	<i>Düşük</i>			2,0	2,5%
	<i>Normal</i>			77,0	96,3%
	<i>Yüksek</i>			1,0	1,3%
ALP IU/L		92,0 - 845,0	184,0	210,6 ± 109,2	
	<i>Normal</i>			78,0	97,5%
	<i>Yüksek</i>			2,0	2,5%
PTH (Pg/Ml)		4,0 - 159,4	45,2	53,9 ± 36,6	
	<i>Düşük</i>			1,0	1,3%
	<i>Normal</i>			64,0	80,0%
	<i>Yüksek</i>			15,0	18,8%
İdrarda Ca/Kreatinin Oranı		0,01 - 2,89	0,17	0,27 ± 0,37	
	<i>Var</i>			4,0	5,0%
<i>İdrar Hiperkalsüri</i>	<i>Yok</i>			76,0	95,0%

D vitamini tedavisi verilen gruplar arasında anne yaşı, cinsiyet, doğum kilosu, gebelik sayısı, gestasyon haftası, doğduğu mevsim, preterm/term bebek oranı ve doğum şekli açısından anlamlı ( $p > 0.05$ ) farklılık görülmedi (**Tablo 7**).

**Tablo 7.** Tedavi gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

		D Vitamini Tedavisi				p
		1500 Ünite		1000 Ünite		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Anne Yaşı		29.5 ± 4.6	30.0	29.3 ± 4.8	29.0	0.869 <sup>t</sup>
Cinsiyet	Erkek	23	57.5%	19	47.5%	0.370 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Kız	17	42.5%	21	52.5%	
Doğum Kilosu (Gr)		2683 ± 728	2848	2661 ± 894	2760	0.906 <sup>t</sup>
Gebelik Sayısı		2.6 ± 1.4	2.0	2.4 ± 1.3	2.0	0.432 <sup>m</sup>
Gestasyon Haftası		36.3 ± 2.4	36.5	36.0 ± 2.5	36.0	0.611 <sup>m</sup>
Doğum Ayı	Kış	24	60.0%	29	72.5%	0.237 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Yaz	16	40.0%	11	27.5%	
Preterm/Term	Preterm	20	50.0%	22	55.0%	0.654 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Term	20	50.0%	18	45.0%	
Doğum Şekli	Normal	6	15.0%	7	17.5%	0.762 <sup>X<sup>2</sup></sup>
	Sezaryen	34	85.0%	33	82.5%	

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test

D vitamini tedavisi alan gruplar arasında, tedavi öncesi 25 OH vitamin D düzeyleri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Yüksek doz tedavi verilen grupta tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $6.6 \pm 3.4$ , tedavi sonrası  $60.7 \pm 28.1$  ng/ml bulundu. Düşük doz tedavi verilen grupta tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $7.0 \pm 3.2$ , tedavi sonrası  $48.5 \pm 19.9$  ng/ml saptandı. Yüksek doz D vitamini tedavisi alan grupta tedavi sonrası 25 OH vitamin D ortalama düzeyi, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Yüksek doz D vitamini verilen grupta 3. ayda artış 54 ng/ml, düşük doz verilen grupta artış 41.5 ng/ml idi. D vitamini tedavisi verilen tüm gruplarda tedavi sonrası 25 OH D vitamini değeri anlamlı artış göstermiştir ( $p < 0.05$ ). Yüksek doz grubunda 25 OH vitamin D artışı, düşük doz grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8). Her iki grupta tedavi sonrası 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptanmadı. Ancak yüksek doz tedavi verilen grupta üç hastada, düşük doz tedavi verilen grupta bir hastada 25 OH vitamin D düzeyi 100 ng/ml üstünde saptandı, eşlik eden hiperkalsemi veya PTH düşüklüğü yoktu.

**Tablo 8. Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası 25 OH vitamin D düzeyleri**

		D Vitamini Tedavisi				p
		1500 Ünite		1000 Ünite		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi		6.6 ± 3.4	5.0	7.0 ± 3.2	5.0	0.652 <sup>m</sup>
Tedavi Sonrası 3.Ay		60.7 ± 28.1	58.0	48.5 ± 19.9	46.9	<b>0.039</b> <sup>m</sup>
TÖ. / TS. Değişim		54.0 ± 28.0	49.4	41.5 ± 20.3	40.5	<b>0.037</b> <sup>m</sup>
Grup İçi Değişim p		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>		
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi	Eksiklik	36	90.0%	36	90.0%	1.000 <sup>X²</sup>
	Yetersiz	4	10.0%	4	10.0%	
Tedavi Sonrası 3.Ay	Yeterli	37	92.5%	39	97.5%	0.305 <sup>X²</sup>
	Yüksek	3	7.5%	1	2.5%	
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test / <sup>X²</sup> Ki-kare test						

Yüksek doz D vitamini tedavi grubunda, tedavi öncesi total kalsiyum ortalama 8.5 ±1.3 mg/dl, tedavi sonrası 10.4 ±0.5 mg/dl bulundu. Düşük doz tedavi verilen grupta tedavi öncesi total kalsiyum ortalama 8.5 ±1.4 mg/dl, tedavi sonrası 10.3 ±0.5 mg/dl saptandı. Tüm gruplarda, 3. ay kalsiyum değeri anlamlı artış gösterdi (p<0.05). Ancak gruplar arasında tedavi sonrası kalsiyum artışı anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Tedavi öncesi hastaların %35'inde saptanan hipokalsemi, tedavi sonrası görülmedi. Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası, fosfor değeri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0.05). Yüksek doz D vitamini tedavisi verilen grupta tedavi öncesi fosfor düzeyi ortalama 5.77 ±1.07 mg/dl, tedavi sonrası 5.96 ±0.42 mg/dl bulundu. Düşük doz tedavi grubunda tedavi öncesi fosfor düzeyi ortalama 5.87 ±1.02 mg/dl, tedavi sonrası 6.11 ±0.44 mg/dl saptandı. Her iki grupta tedavi sonrası fosfor değeri anlamlı değişim göstermedi (p>0.05). Tüm hastalarda tedavi öncesinde 2 hastada fosfor düşüklüğü saptanmışken, tedavi sonrası fosfor düzeyleri normaldi (Tablo 9).

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALP ortalama değeri, anlamlı farklılık görülmedi (p> 0.05). Tedavi sonrası her iki grupta ALP değeri anlamlı artış gösterdi (p<0.05). Yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi ALP değeri ortalama 216.0 ±85.9 IU/l, tedavi sonrası 307.5 ±64.4 IU/l bulundu. Düşük doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi ALP değeri ortalama 205.2 ±129.3 IU/l, tedavi sonrası 341.3 ±104.3 IU/l saptandı. Düşük doz tedavi grubunda, tedavi sonrası ALP ortalama değeri, yüksek doz tedavi grubundan anlamlı olarak daha

yüksekti ( $p<0.05$ ). Yüksek doz D vitamini grubunda, tedavi öncesi PTH değeri ortalama  $53.0 \pm 39.9$  pg/ml, tedavi sonrası  $22.2 \pm 13.9$  pg/ml bulundu. Düşük doz D vitamini grubunda, tedavi öncesi PTH değeri ortalama  $54.7 \pm 33.6$  pg/ml, tedavi sonrası  $31.7 \pm 19.2$  pg/ml saptandı. Gruplar arasında tedavi öncesi PTH ortalama değeri, anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Yüksek doz tedavi grubunda kontrol PTH ortalama değeri, düşük doz tedavi grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Tedavi verilen tüm hastalarda 3. ay PTH ortalama değeri anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi PTH yüksekliği olan 15 (%18.8) hastada, tedavi sonrası PTH normal saptandı (Tablo 9).

Yüksek doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ortalama  $0.34 \pm 0.46$ , tedavi sonrası  $0.46 \pm 0.29$  bulundu. Düşük doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ortalama  $0.19 \pm 0.22$ , tedavi sonrası  $0.31 \pm 0.27$  saptandı. Yüksek doz D vitamini tedavisi verilen grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası idrar kalsiyum/kreatinin oranı, düşük doz tedavi verilen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Tedavi verilen hastalarda spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı, anlamlı artış gösterdi ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası idrar hipekalsüri oranı anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Gruplarda kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı

	1500 Ünite		1000 Ünite		P değeri	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>						
Tedavi Öncesi	8.5 ± 1.3	8.3	8.5 ± 1.4	8.8	0.844	m
Tedavi Sonrası 3.Ay	10.4 ± 0.5	10.4	10.3 ± 0.5	10.2	0.093	m
<b>Fosfor (mg/dl)</b>						
Tedavi Öncesi	5.77 ± 1.07	5.95	5.87 ± 1.02	5.89	0.673	t
Tedavi Sonrası 3.Ay	5.96 ± 0.42	5.90	6.11 ± 0.44	6.09	0.126	t
<b>ALP iu/l</b>						
Tedavi Öncesi	216.0 ± 85.9	184.5	205.2 ± 129.3	183.0	0.238	m
Tedavi Sonrası 3.Ay	307.5 ± 64.4	300.5	341.3 ± 104.3	318.0	0.266	m
<b>PTH (pg/ml)</b>						
Tedavi Öncesi	53.0 ± 39.9	44.9	54.7 ± 33.6	49.3	0.551	m
Tedavi Sonrası 3.Ay	22.2 ± 13.9	16.5	31.7 ± 19.2	26.0	<b>0.012</b>	m
<b>İdrarda Ca/Kreatinin</b>						
Tedavi Öncesi	0.34 ± 0.46	0.29	0.19 ± 0.22	0.13	<b>0.005</b>	m
Tedavi Sonrası 3.Ay	0.46 ± 0.29	0.40	0.31 ± 0.27	0.24	<b>0.004</b>	m

### Preterm ve term yenidoğan alt grup analizine göre bulgular

Çalışmamızda yüksek doz tedavi verilen grupta hastaların yarısı preterm, düşük doz tedavi verilen grupta hastaların %55'i preterm idi. Preterm bebeklerde, gruplar arasında anne yaşı, gebelik sayısı, cinsiyet, doğum kilosu, gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ayı açısından anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 10).



**Tablo 10.** Preterm alt grubunun demografik özellikleri

Preterm	D Vitamini Tedavisi						p
	1500 Ünite			1000 Ünite			
	Ort.±ss/n-%	Medyan		Ort.±ss/n-%	Medyan		
Cinsiyet	Erkek	14	70.0%	9	40.9%	0.059 <sup>X<sup>2</sup></sup>	
	Kız	6	30.0%	13	59.1%		
Doğum Kilosu (Gr)		2242 ± 688	2190	2194 ± 801	2455	0.837 <sup>t</sup>	
Anne Yaşı		30.0 ± 5.2	32.0	31.0 ± 4.7	30.5	0.515 <sup>t</sup>	
Gebelik Sayısı		2.8 ± 1.7	2.5	2.8 ± 1.4	3.0	0.680 <sup>m</sup>	
Gestasyon Haftası		34.3 ± 1.3	34.0	34.0 ± 1.6	34.0	0.616 <sup>m</sup>	
Doğum Ayı	Kış	11	55.0%	17	77.3%	0.126 <sup>X<sup>2</sup></sup>	
	Yaz	9	45.0%	5	22.7%		
Doğum Şekli	Normal	3	15.0%	1	4.5%	0.333 <sup>X<sup>2</sup></sup>	
	Sezaryen	17	85.0%	21	95.5%		

<sup>t</sup> Bağımsız örneklem t test / <sup>E</sup> Eşleştirilmiş örneklem t test / <sup>X<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)

Preterm bebeklerde, yüksek doz D vitamini grubunda tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama 6.3±3.3, tedavi sonrası 58.6±29.5 ng/ml bulundu. Düşük doz tedavi grubunda, tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama 6.6±2.9, tedavi sonrası 52.5±18.4 ng/ml saptandı. Yüksek doz D vitamini grubunda artış 52.3 ng/ml, düşük doz grubunda artış 45.9 ng/ml idi. Preterm bebeklerde, gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 25 OH vitamin D değeri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05). Her iki grupta tedavi sonrası 25 OH vitamin D ortalama değeri anlamlı artış gösterdi (p<0.05) (Tablo 11). Preterm bebeklerde yüksek doz tedavi grubunda iki, düşük doz tedavi grubunda bir hastada intoksikasyon bulgularının eşlik etmediği D vitamini hipervitaminozu saptandı.

**Tablo 11.** Preterm bebeklerde 25 OH vitamin D tedavisi

Preterm	D Vitamini Tedavisi				p	
	1500 Ünite		1000 Ünite			
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi	6.3 ± 3.3	5.0	6.6 ± 2.9	5.0	0.590 <sup>m</sup>	
Tedavi Sonrası 3.Ay	58.6 ± 29.5	54.4	52.5 ± 18.4	50.2	0.687 <sup>m</sup>	
TÖ. / TS. Değişim	52.3 ± 29.0	47.1	45.9 ± 17.9	45.2	0.650 <sup>m</sup>	
Grup İçi Değişim p	<b>0.000<sup>w</sup></b>		<b>0.000<sup>w</sup></b>			
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi	Eksiklik	18	90.0%	21	95.5%	0.598 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	Yetersiz	2	10.0%	1	4.5%	
Tedavi Sonrası 3.Ay	Yeterli	18	90.0%	21	95.5%	0.598 <sup>x<sup>2</sup></sup>
	Yüksek	2	10.0%	1	4.5%	
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test / <sup>x<sup>2</sup></sup> Ki-kare test (Fischer test)						

Term bebeklerde, yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $6.9 \pm 3.5$ , tedavi sonrası  $62.7 \pm 27.2$  ng/ml bulundu. Düşük doz tedavi verilen grupta, tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $7.5 \pm 3.6$ , tedavi sonrası  $43.6 \pm 21$  ng/ml saptandı. D vitamini tedavisi alan term bebeklerde, gruplar arasında tedavi öncesi 25 OH vitamin D değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0.05$ ). Term hastalarda, tüm gruplarda tedavi sonrası 25 OH D vitamin değeri anlamlı artış gösterdi ( $p < 0.05$ ). Yüksek doz tedavi alan term grupta, tedavi sonrası 25 OH D vitamin artışı, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Term bebeklerde 25 OH Vitamin D tedavisi

Term	D Vitamini Tedavisi				p	
	1500 Ünite		1000 Ünite			
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi	6.9 ± 3.5	5.0	7.5 ± 3.6	5.0	0.761 <sup>m</sup>	
Tedavi Sonrası 3.Ay	62.7 ± 27.2	58.7	43.6 ± 21.0	39.3	<b>0.015</b> <sup>m</sup>	
TÖ. / TS. Değişim	55.8 ± 27.6	52.4	36.1 ± 22.3	29.0	<b>0.014</b> <sup>m</sup>	
Grup İçi Değişim p	<b>0.000</b> <sup>w</sup>		<b>0.000</b> <sup>w</sup>			
<b>25 OH Vitamin D</b>						
Tedavi Öncesi	Eksiklik	18	90.0%	15	83.3%	0.544 <sup>x2</sup>
	Yetersiz	2	10.0%	3	16.7%	
Tedavi Sonrası 3.Ay	Yeterli	19	95.0%	18	100.0%	1.000 <sup>x2</sup>
	Yüksek	1	5.0%	0	0.0%	
<sup>m</sup> Mann-whitney u test / <sup>w</sup> Wilcoxon test / <sup>x2</sup> Ki-kare test (Fischer test)						

D vitamini tedavisi alan preterm bebeklerde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalsiyum değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası her iki grupta kalsiyum değerinde anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ). Gruplar arasında tedavi sonrası kalsiyum artışında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Pretermelerde yüksek doz grubunda tedavi öncesi 7 (%35), düşük doz grubunda 11 (%50) bebekte asemptomatik hipokalsemi saptandı. Tedavi sonrası tüm hastalarda kalsiyum değerleri normal bulundu. Term bebeklerde, yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi kalsiyum ortalama değeri, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Term hastalarda gruplar arasında tedavi sonrası kalsiyum değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası her iki grupta kalsiyum değeri anlamlı artış gösterdi ( $p<0.05$ ). Yüksek doz tedavi alan term bebeklerde, tedavi sonrası kalsiyum artışı düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Yüksek doz D vitamini tedavi grubunda, tedavi öncesi 7 (%35), düşük doz grubunda 3 (%16,7) bebekte hipokalsemi saptandı. Tedavi sonrası hastalarda kalsiyum değerleri normal bulundu. Preterm ve term bebeklerde, tedavi sonrası hiperkalsemi görülmedi (Tablo 13).

Preterm ve term bebeklerde, tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası fosfor değerinde anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). D vitamini tedavisi alan preterm bebeklerde tedavi sonrası fosfor ortalama değeri anlamlı artış gösterdi ( $p < 0.05$ ). D vitamini tedavisi verilen

preterm ve term gruplar arasında, tedavi sonrası fosfor değişimi anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Preterm bebeklerde yüksek doz D vitamini tedavi grubunda, hipofosfatemi olan hasta yoktu, düşük doz D vitamini tedavi grubuna bir hastada (%4) hipofosfatemi saptandı. Term bebeklerde yüksek doz D vitamini tedavi grubunda bir (%5) hastada hipofosfatemi vardı, düşük doz grubunda hipofosfatemi olan hasta yoktu. Tedavi sonrası tüm hastalarda fosfor düzeyi normaldi (Tablo 13).

Preterm ve term bebeklerde, vitamin D tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALP ortalama değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Preterm ve term gruplarında tedavi sonrası ALP değeri anlamlı artış gösterdi ( $p<0.05$ ). D vitamini tedavisi alan gruplar arasında tedavi sonrası ALP değişimi anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Preterm bebeklerde, düşük doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi bir (%4.5), tedavi sonrası üç (%13.6) hastada ALP yüksekliği görüldü. Term bebeklerde düşük doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi bir (%5.6) hastada, tedavi sonrası iki (%11.1) hastada ALP yüksekliği görüldü. Preterm ve term bebeklerde, yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ALP yüksekliği saptanmadı (Tablo 13).

**Tablo 13.** Preterm ve term bebeklerde, tedavi öncesi ve sonrası kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerleri

	1500 İÜ 25 OH D vitamini				1000 İÜ 25 OH D vitamini				P değeri	
	Ortalama±ss		Medyan		Ortalama±ss		Medyan			
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>										
<b>Preterm</b> Tedavi Öncesi	8.6	±	1.7	8.6	7.9	±	1.2	7.6	0.207	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	10.4	±	0.6	10.5	10.3	±	0.5	10.2	0.088	<sup>m</sup>
<b>Term</b> Tedavi Öncesi	8.4	±	0.9	8.2	9.3	±	1.2	9.5	<b>0.017</b>	<sup>t</sup>
Tedavi Sonrası	10.4	±	0.4	10.4	10.3	±	0.4	10.3	0.496	<sup>t</sup>
<b>Fosfor (mg/dl)</b>										
<b>Preterm</b> Tedavi Öncesi	5.63	±	1.04	5.85	5.60	±	1.05	5.65	0.915	<sup>t</sup>
Tedavi Sonrası	6.10	±	0.46	6.05	6.17	±	0.47	6.08	0.593	<sup>t</sup>
<b>Term</b> Tedavi Öncesi	5.92	±	1.11	6.02	6.21	±	0.89	6.34	0.371	<sup>t</sup>
Tedavi Sonrası	5.83	±	0.34	5.86	6.04	±	0.40	6.10	0.093	<sup>t</sup>
<b>ALP İU/l</b>										
<b>Preterm</b> Tedavi Öncesi	232.5	±	98.9	199.0	215.0	±	157.9	169.0	0.190	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	329.9	±	60.3	352.5	344.0	±	99.5	318.0	0.920	<sup>m</sup>
<b>Term</b> Tedavi Öncesi	199.6	±	69.3	184.0	193.2	±	85.1	184.0	0.770	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	285.0	±	61.7	269.5	338.1	±	112.6	321.5	0.144	<sup>m</sup>

Vitamin D tedavisi alan preterm gruplar arasında, tedavi öncesi PTH değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Yüksek doz D vitamin alan preterm grupta tedavi sonrası PTH ortalama değeri, düşük doz alan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Preterm ve term bebeklerde tedavi grupları arasında, tedavi sonrası PTH değişimi anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Yüksek doz D vitamini alan preterm grupta tedavi öncesi bir (%5) hastada PTH düşük, dört (%20) hastada PTH yüksek, tedavi sonrası 1 (%5) hastada PTH düşük saptandı. Düşük doz D vitamini alan preterm grupta tedavi öncesi dört (%18.2) hastada PTH yüksekliği görüldü. Tedavi sonrası PTH düzeyi normaldi. Term hastalarda tedavi grupları arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası PTH değerleri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Ayrıca gruplar arasında

tedavi sonrası PTH değişiminde anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Yüksek doz D vitamini verilen term grupta üç (%15) hastada PTH yüksekti, tedavi sonrası normal bulundu. Düşük doz D vitamini alan term grupta tedavi öncesi dört (%22.2) hastada PTH yüksekti, tedavi sonrası normal saptandı (Tablo 14).

Preterm bebeklerde yüksek doz tedavi grubunda, tedavi sonrası idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ortalama değeri, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Preterm ve term hastalarda, gruplar arasında tedavi öncesi idrarda kalsiyum/kreatinin oranında anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). Yüksek doz tedavi alan preterm grupta, tedavi öncesi iki (%10) hastada hiperkalsiüri vardı. Tedavi sonrası hiperkalsiüri görülmedi. Düşük doz tedavi alan preterm grupta iki (%9.1) hastada hiperkalsiüri vardı. Tedavi sonrası bir (%4.5) hastada hiperkalsiürinin devam ettiği görüldü. Term grupta yüksek doz D vitamini tedavisi sonrası, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ortalama değeri, düşük doz tedavi alan gruptan daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. D vitamin tedavisi alan term bebeklerde, tedavi sonrası idrarda kalsiyum/kreatinin oranı anlamlı artış gösterdi ( $p<0.05$ ). D vitamini alan term gruplar arasında, tedavi öncesi ve sonrası hiperkalsiüri oranı anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Yüksek doz D vitamini alan term grupta tedavi öncesi hiperkalsiüri yoktu, tedavi sonrası iki (%10) hastada hiperkalsiüri saptandı. Düşük doz D vitamini alan term grubunda, tedavi öncesi hiperkalsiüri olan hasta yoktu ancak tedavi sonrası bir (%5.6) hastada hiperkalsiüri görüldü (Tablo 14). Hiperkalsiüri görülen hastalarda, hiperkalsemi saptanmadı.

**Tablo 14.** Preterm ve term bebeklerde, tedavi öncesi ve sonrası parathormon, idrar kalsiyum/kreatinin oranı değerleri

	1500 İU 25 OH D vitamini				1000 İU 25 OH D vitamini				P değeri	
	Ortalama±ss		Medyan		Ortalama±ss		Medyan			
<b>PTH (pg/ml)</b>										
<b>Preterm</b> Tedavi Öncesi	50.2	±	44.3	39.0	53.8	±	32.3	49.3	0.351	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	21.1	±	14.3	16.5	34.9	±	20.9	30.1	0.018	<sup>m</sup>
<b>Term</b> Tedavi Öncesi	55.8	±	35.9	58.2	55.9	±	36.1	49.5	0.977	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	23.3	±	13.8	17.9	27.7	±	16.6	25.0	0.320	<sup>m</sup>
<b>İdrarda Ca/Kreatinin</b>										
<b>Preterm</b> Tedavi Öncesi	0.44	±	0.63	0.31	0.25	±	0.27	0.15	0.134	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	0.40	±	0.16	0.42	0.29	±	0.27	0.20	<b>0.018</b>	<sup>m</sup>
<b>Term</b> Tedavi Öncesi	0.25	±	0.15	0.29	0.12	±	0.11	0.12	<b>0.006</b>	<sup>m</sup>
Tedavi Sonrası	0.53	±	0.37	0.39	0.34	±	0.28	0.30	0.077	<sup>m</sup>

## TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen hastaların %90'ında asemptomatik (subklinik) D vitamini eksikliği, %10'unda D vitamini yetersizliği, %35'inde asemptomatik hipokalsemi, %2.5 hipofosfatemi, %18.8'inde PTH yüksekliği saptandı. Klinik ve radyolojik olarak rikets bulguları görülmedi. Yüksek doz D vitamini tedavi grubunda tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $6.6 \pm 3.4$  ng/ml (median 5), tedavi sonrası  $60.7 \pm 28.1$  ng/ml (median 58) bulundu. Düşük doz D vitamini tedavi grubunda tedavi öncesi vitamin D düzeyi ortalama  $7.0 \pm 3.2$  (median 5), tedavi sonrası  $48.5 \pm 19.9$  (median 46.9) ng/ml saptandı. Yüksek doz grubunda tedavi sonrası 25 OH vitamin D ortalama değeri, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Yüksek doz D vitamini verilen grupta artış  $54$  ng/ml (median 49.4), düşük doz verilen grupta artış  $41.5$  ng/ml (median 40.5) bulundu, bu sonuç istatistiksel açıdan anlamlı idi ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası hastalarda 25 OH vitamin D eksikliği ve yetersizliği saptanmadı. Yüksek doz tedavi verilen grupta üç, düşük doz tedavi verilen grupta bir hastada 25 OH vitamin D düzeyi  $>100$  ng/ml (hipervitaminosis D) saptandı, ancak intoksikasyon bulgusu görülmedi. Bu hastalarda D vitamini tedavisine 3 hafta ara verildikten sonra kontrol D vitamin düzeylerinin normal seviyelere geldiği görüldü. Çalışma sonuçları rikets bulgularının eşlik etmediği 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliğinde, üç ay süre ile verilen 1000 ünite/gün ve 1500 ünite/gün vitamin D tedavi protokollerinin yeterli olduğunu göstermektedir. D vitamini hipervitaminozu açısından, 1000



ünite/gün vitamin D tedavisi, 1500 ünite/gün tedavi protokolüne göre daha güvenilir gibi gözükmektedir.

Yenidoğan ve erken infantil dönemde (özellikle ilk 3 ay ) başlıca D vitamini kaynakları, anneden bebeğe plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yolu ile derideki sentezdir. Yaşamın ilk 8 haftasında bebeklerin ve annelerinin 25-OH vitamin D düzeyleri korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır. Maternal D vitamini düzeyleri erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından en belirleyici faktördür. Maternal D vitamini yetersizliği, kapalı giyim tarzına sahip ve gündüz güneşe çıkmayan kadınlarda sık görülmekte, D vitamini yetersizliğine bağlı osteopeni ve sekonder hiperparatiroidi gelişebilmektedir (1). Çalışmamızda postnatal yaşamın ilk gününde bakılan 25 OH vitamin D, annelerdeki 25 OH vitamin D düzeyini yansıtmaktadır. Ülkemizde 2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından gebe kadınlara D vitamini desteği programı başlatılmış olup, bu programın içeriğinde gebeliğin ilk trimesterinden itibaren, doğum sonrası 6. aya kadar tüm gebe kadınlara günlük 1200 Ünite D vitamini desteğinin verilmesi önerilmiştir (98). Çalışma grubumuzdaki hastaların annelerinin, gebelikte yeterli D vitamini desteği almadığı ve maternal D vitamin düzeyi takibi yapılmadığı görüldü. Özdemir ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları 97 gebe ve 90 infantı içeren çalışmasında, gebelerin %85.6'sında, infantların %88.9' unda D vitamini eksikliği veya yetersizliği saptanmıştır (99). Holick ve arkadaşlarının Boston'da 40 anne ve bebeğini içeren çalışmasında, gebeliğinde 600 Ünite/gün D vitamini verilmesine rağmen, annelerin %76'sında ve yenidoğanların % 81'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır (100).

Tekirdağ ilinde 108 yenidoğanın dahil edildiği çalışmamızda, postnatal ilk gün bakılan serum 25 OH vitamin D düzeyi sonuçlarına göre, hastaların %57.4'ünde D vitamini eksikliği, %28.7'sinde D vitamini yetersizliği bulundu. D vitamini düzeyi yeterli olan yenidoğanların oranı %13.9 olarak saptandı (101). Gallo ve arkadaşları, 31-38 haftalık, 132 sağlıklı ve anne sütü ile beslenen bebeklerde yaptığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, hastalara günlük 400, 800, 1200 ve 1600 IU vitaminin D<sub>3</sub> verilmiş, 3 ay sonra 25 OH vitamin D düzeyi sırası ile %55, %81, %92, %100'ünde 25 ng/ml üzerinde bulunmuştur. Günlük 400 ünite profeksi verilen grupta, bir yıl sonra hastaların %3'ünde vitamin D düşüklüğü saptanmış, 800 ve 1200 ünite/gün vitamin D verilmesinin hastalarda kemik mineral dansitesi üzerine ek bir faydasının görülmediği, 1600 ünite/gün grubunda ise potansiyel toksisite riski endişelerinin arttığı, preterm bebeklerde

hiperkalsemi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (102). Araştırmada başlangıç 25 OH vitamin D düzeyi bakılmamıştır. Çalışmamız 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği tanısı alan hastalarda yapıldı ve tedavi sonrası hastalarda hiperkalsemi gelişmedi.

D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan hastalarımızın %35'inde (preterm bebeklerde %42.8, term bebeklerde %26.3) asemptomatik hipokalsemi görüldü, tedavi sonrası hipokalsemi saptanmadı. Bu durum postnatal hayatta, 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin asemptomatik hipokalsemi ile prezente olabileceğini ve ilk gelişebilecek bulgulardan olduğunu göstermektedir. Yılmaz ve arkadaşlarının 750 bebeği içeren çalışmasında, D vitamini eksikliği olan bebeklerin %18.4'ünde neonatal hipokalsemi saptamışlardır. Erken neonatal hipokalsemi ve D vitamini düşüklüğü arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir (103). Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, D vitamini düzeyi <30 ng/ml D vitamini yetersizliği kabul edilmiştir. Gross ve arkadaşları Kanada'da yaptıkları vaka serisi çalışmasında, yaşamın ilk 30 gününde hipokalsemik konvülzyon ile başvuran bebeklerin annelerinde, 25 OH vitamin D eksikliği olduğu ve hamilelikte yeterli D vitamini desteği almadığı, formül sütü ile beslenmenin ve oral D vitamini desteği verilmesinin, önceden var olan ciddi neonatal vitamin D eksikliklerini tedavi etmek için yetersiz olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir (104). Kovacs çalışmasında, gebelik ve laktasyon döneminde, D vitamini eksikliğinin infantlarda hipokalsemi ve riketse yol açtığı rapor edilmiştir (105). Thacher ve arkadaşlarının çalışmasında, kalsiyum eksikliği ilişkili nutrisyonel vitamin D eksikliği tedavisinde, kalsiyum ve vitamin D tedavisinin birlikte kullanılması, sadece kalsiyum veya vitamin D kullanılmasına göre 3. ayda tam iyileşme kanıt yüzdesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106). Araştırmamızda hipokalsemi saptanan hastalarımızın tedavisinde, 7-10 gün süre ile 50-75 mg/kg/gün kalsiyum ve vitamin D tedavisi birlikte kullanıldı. Hipokalsemi gelişmeyen hastalarda ise sadece vitamin D tedavisi uygulandı.

Nütrisyonel rikets, çok önemli bir halk sağlığı problemi olan vitamin D eksikliğinde buzdağının görünen kısmıdır. Son yıllarda ciddi 25 OH vitamin D eksikliği olan (0-10 ng/ml) hastalarda, doğumdan itibaren 1 yaşına kadar 2000 ünite/gün, 1-10 yaş arasında 3000-6000 IU/gün, 10 yaş üzerinde 6000 ünite/gün D vitamini tedavisi önerilen çalışmalar vardır. Tedavinin 3. ayında 25 OH vitamin D düzeyinin 30-50 ng/ml ulaşması önerilmekte ve daha sonra profilaktik doz D vitamini uygulaması tavsiye edilmektedir. İskelet sistemi semptomları ve kemik deformasyonu, kemik ağrısı, kırık öyküsü gibi kemik mineralizasyon bozukluklarında kalsiyum

ve fosfor metabolizması parametrelerinin takibi (kalsiyum, fosfat, alkalen fosfataz, parathormon ve idrarda kalsiyum/kreatinin oranı), eğer mümkünse Dual X ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile kemik mineral dansitesinin ölçülmesi önerilmektedir (95). Yenidoğan ve infantil dönem 25 OH vitamin D eksikliğinde, radyolojik bulgular kemik dansitesi %30 azaldığında saptanabildiği için nutrisyonel veya konjenital rikets tanısı, klinik tablosu (2-3. aylık olduktan sonra kraniotabes, sütür hatlarında genişleme, raşitik rozari, el ve ayak bileğinde genişleme) ve hipokalsemik konvulziyon en erken 2-3 ay sonra ortaya çıkmaktadır (80,81). Çalışma grubumuzdaki hastalarda postnatal yaşamın ilk günlerinde D vitamini eksikliği veya yetersizliği saptanmış olup, klinik ve biyokimyasal olarak henüz rikets bulguları gelişmemiştir. Bu nedenle hastalarımızda rikets tedavisi önerilerine göre daha düşük D vitamini tedavi dozları (1000 ünite/gün ve 1500 ünite/gün, kolekalsiferol=vit D<sub>3</sub>) verildi. Böylece 2000 ünite/gün gibi daha yüksek doz D vitamini tedavi protokolünün olası yan etkilerinin azaltılabileceği düşünüldü. Ayrıca hastalar tedavi başlangıcından 3 ay sonra klinik ve biyokimyasal açıdan yeniden değerlendirildi. Gerekliğinde daha erken dönemde kalsiyum kontrolü yapıldı.

D vitamini eksikliğine bağlı nutrisyonel rikets tanısında, serum 25 OH vitamin D ölçümü faydalıdır, fakat toplumsal tarama önerilmemektedir. Nutrisyonel rikets tanısında ALP yüksekliği tarama aracı olarak kullanılmakla birlikte akut hastalıklar, ilaçlar, karaciğer hastalıkları, büyüme atağı, bebeklik ve çocuklukta geçici hiperfosfatemi gibi durumlarda yükseklebilmekte, ayrıca düşük pozitif prediktif değerinden dolayı da güvenilir olmadığı belirtilmektedir (68). Araştırmamızda 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin erken saptanması ve tedavisine erken başlanmasından dolayı erken dönemde ALP'nin fazla yükselmediği görüldü. Düşük doz tedavi grubunda tedavi sonunda, hipokalseminin eşlik etmediği hafif ALP yüksekliğinin (%12.5), erken infantil dönemde fizyolojik artışla ilişkili olduğu düşünüldü. Preterm, term ve tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası ALP düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu, ancak 3. ay kontrol ölçümlerinde D vitamini tedavisi alan tüm gruplarda ALP düzeyi, üst sınır olarak kabul edilen 450 IU/l't'i geçmemiştir. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında, D vitamini eksikliği ve yetersizliği olan infantlar ile D vitamini yeterli olan infantlardaki ALP seviyeleri arasında istatistiksel fark olmadığı gösterildi (99). Anusha ve arkadaşlarının çalışmasında, vitamin D seviyeleri ile ALP değerleri arasında korelasyon olmadığı, dolayısıyla ALP'nin serum vitamin D seviyelerini yansıtmadığı belirtildi (107).

Erişkinlerde 25 OH vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin üzerinde olmasının, intestinal kalsiyum emiliminde direkt artış ve PTH seviyelerinde ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak çocuklarda D vitamini eksikliği ve PTH yüksekliği ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilse de tüm çalışmalarda saptanmamıştır (108). Çalışmamızda yenidoğan döneminde PTH yüksekliği için üst sınır 88.58 pg/ml üstü olarak kabul edildi (97). Araştırmamızda tüm gruplarda tedavi öncesi PTH yüksekliği %18.8 (7 term ve 8 preterm) bulundu. Literatürdeki diğer çalışmalarda PTH yüksekliği için kullanılan 65 pg/ml'nin üstünü baz aldığımızda ise hastalarımızın %26'sında PTH yüksekliği saptandı (102). PTH yüksekliği saptanan hastalarımızda, 25 OH vitamin D düzeyleri 8.7 ve 11.8 ng/ml olan iki hasta hariç diğerlerinde  $\leq 5$  ng/ml bulundu ve sonuçların ağır D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Santral Avrupa grubu (2013) tavsiyelerine göre, tek doz yükleme D vitamini tedavisi çocuk hastalarda önerilmemektedir. Global önerilere göre (2016) 3 ayın altındaki bebeklerde tek yükleme dozu D vitamini tedavisi önerilmemekte, 3 aydan büyük çocuklarda bu tedavinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (95). Çoğu çalışma, D vitamini eksikliğini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan farklı dozların güvenli olduğunu, hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiürinin sadece birkaç kişide yan etki olarak gözlemlendiğini ve genellikle 300.000 ila 600.000 IU aralığında görüldüğünü belirtmektedir (109). Literatür önerileri dikkate alınarak hastalarımızda tek doz yükleme D vitamini tedavisi uygulanmadı. Koçyiğit ve arkadaşları, yaş ortalaması  $10.6 \pm 4.4$  yıl olan, rikets bulgusu olmayan D vitamini eksikliği veya yetersizliği tanılı 64 hastanın dahil edildiği, stoss çalışmasında (10.000 IU/kg ve 300.000 IU) tedavinin etkin ve güvenilir olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların çoğunluğunun bizim çalışmamıza benzer şekilde üzere kış aylarında doğduğu görüldü. Üç ay sonraki kontrolde hastaların %21.8'inde 25 OH vitamin D düzeyi 20 ng/ml'nin altında saptamışlardır. Tedavi öncesine göre tedaviden iki hafta sonraki kalsiyum ve fosfor mean düzeylerindeki hafif artış, çalışmamız ile benzer bulundu. Ayrıca tedavi öncesi PTH mean değerleri  $56 \pm 40$  ve  $50.1 \pm 28.6$  pg/ml, tedavi sonrası  $34.2 \pm 12$  ve  $34.5 \pm 22$  pg/ml bulunmuştu. Araştırmamızda kontrol PTH mean değerlerinin, Koçyiğit ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde düştüğü görüldü. Bizim çalışmamızda, 3. ayda ALP mean değerlerinde hafif artış görüldü, ayrıca çalışmadaki yaş grupları ve tedavi yaklaşımları farklı idi (110).

Çalışmamızda her iki grupta tedavi sonrası dört hastada D vitamini hipervitaminozu gelişti, dört hastada hiperkalsemi ve D vitamini hipervitaminozunun eşlik etmediği hiperkalsiüri

görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası hiperkalsiüri devam eden iki hastada, renal ultrasonografik incelemelerde nefrokalsinozis veya taş görülmedi. Hiperkalsiüri ilişkili genetik varyasyonlar bakılmadı. Hiperkalsiüri olan hastaların analizinde, 1000 ünite/gün D vitamini tedavisi alan bir preterm bebekte kontrolde, 25 OH vitamin D düzeyi 72.9 ng/ml saptandı. Ancak 1500 ünite/gün D vitamini tedavisi alan preterm grubundaki bebeklerde hiperkalsiüri görülmedi. Yüksek doz D vitamini verilen term bebeklerde, 3. ayda D vitamini düzeyleri 54.5 ve 27.2 ng/ml olan iki hastada hiperkalsiüri gelişti. Düşük doz D vitamini verilen term grupta yer alan ve 3. ayda D vitamini düzeyi 47.8 ng/ml olan bir bebekte hiperkalsiürünün devam ettiği görüldü. Ülkemizde Emel ve arkadaşlarının çalışmasında, İstanbul'da 5 ay-3 yaş aralığındaki 42 hastanın dahil edildiği rikets bulguları olan veya olmayan vitamin D eksikliğinde, 150.0000 ünite/gün tek doz oral stoss tedavisi verilen grup ile 2000 ünite/gün 6 hafta süre ile D vitamini verilen hastalarda hiperkalsiüri açısından farklılık görülmedi (111).

Anne sütündeki kalsiyum ve fosfor düzeyi, intrauterin kemik büyümesinin kritik periyodunun bir kısmını kaçıran hızlı büyüyen prematüre bebeklerin ihtiyaçlarını karşılamamaktadır; bu durum preterm bebekleri metabolik kemik hastalığı için daha yüksek bir risk altına sokar. İmmobilizasyon, uzun süreli parenteral beslenme, mineral içeriğini değiştiren ilaçlara maruziyet gibi durumlar prematüre bebeklerin metabolik kemik hastalığı riskini daha da artırabilir. Son yıllarda  $\leq 32$  hafta ve  $<1500$  gram preterm bebeklerde 800-1000 ünite/gün D vitamini desteğinin oldukça avantajlı olduğu belirtilmektedir (112). Çalışma planımızda gebelik haftası  $<32$  olan bebeklere iv multivitamin desteği verilmesinden dolayı, uzun süre hastanede yatan, preterm osteopenisi ve rikets olasılığı yüksek olan ileri preterm bebekler araştırmaya dahil edilmedi.

Bozkurt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 400-800-1000 ünite/gün D vitamininin tedavisi verilen preterm bebeklerde postmenstrüel 36. haftada D vitamini eksikliği sırası ile %22.5, %9.8, %2.5 bulunmuştur (113). Fort ve arkadaşlarının  $\leq 28$  hafta bebeklerin dahil edildiği bir başka çalışmada, 800-200 ünite/gün D vitamini verilen ve plasebo kontrol grubu hastalarda 4 hafta sonra D vitamini eksikliği sırası ile %0, %16, %41 saptanmıştır. Farklı olarak çalışmamızda, 32 haftanın altındaki hastalar dahil edilmedi. Ayrıca tüm hastalarda tedavi öncesi D vitamini eksikliği veya yetersizliği gösterildi (114).

Gözlemsel veriler ve randomize kontrollü bir çalışma, yaşamın ilk yılında D vitamini takviyesi alan bebeklerin nutrisyonel rikets geliştirme riski altında olmadığını göstermektedir. Hamile ve emziren kadınlar önerilen kalsiyum alımlarını karşılamalıdır. Ancak hamilelik veya emzirme döneminde annenin kalsiyum alımı, anne sütü kalsiyum konsantrasyonları ile ilişkili değildir. Emzirme döneminde annenin D vitamini alımı, anne sütü D vitamini aktivitesi ile ilişkilidir. Birkaç çift kör randomize kontrollü çalışmada, annelerde yüksek doz D vitamini alımının (2000, 4000 ve 6000 IU/gün) daha yüksek anne sütü D vitamini konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Annelere 600 IU/gün D vitamini takviyesi yapmak ve tavsiye edilen kalsiyum alımını sağlamak ya da hipokalsemi veya D vitamini eksikliğine yatkınlık yaratan anne sağlık durumlarının uygun tedavisini sağlamak doğuştan raşitizmi önler (68). Çalışmamıza dahil edilen 80 bebeğin annelerinin antenatal ve/veya postnatal dönemde yeterli vitamin D ve kalsiyum desteği almadığı görüldü.

Literatürde yaşamın ilk 4 haftasında biyokimyasal ve radyografik olarak rikets belirtileri ile başvuran, yaklaşık 80 konjenital rikets vakası tanımlanmıştır. Tipik olarak konjenital riketsli bebeklerin annelerinde şiddetli D vitamini eksikliği, düşük kalsiyum alımı ve doğumda hipokalsemi ile birlikte osteomalazi vardır ve gebelik sırasında D vitamini takviyesi almamışlardır. Nadiren kötü tedavi edilen hipoparatiroidizm, böbrek yetmezliği, fosfat içeren lavman kullanılması gibi esas olarak D vitamini eksikliğinden kaynaklanmayan şiddetli uzun süreli hipokalsemi durumlarında anneler doğum yaptığında doğuştan rikets ortaya çıkabilir (68, 115, 116). Çalışmamızda, hastalarda doğumda biyokimyasal ve radyolojik olarak konjenital rikets bulguları henüz gelişmemiştir. Konjenital rikets gelişiminde rol oynayan mekanizmalar, özellikle tüm vakalarda yaygın birincil maternal anormallik olarak azalmış maternal kalsiyum kaynağının fetal mineralizasyonu nasıl etkilediği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Açıkçası doğuştan raşitizm sadece aşırı metabolik durumlarda ortaya çıkar. Bildirilen tüm konjenital rikets vakalarının, D vitamini takviyesi, hamilelik sırasında normal kalsiyum alımı, uzamış hipokalsemi veya D vitamini eksikliği ile ilişkili maternal koşulların yeterli tedavisi ile önlenebileceği belirtilmektedir. Konjenital rikets tedavisine ilişkin kanıtlar çok sınırlıdır, ancak rikets genellikle kalsiyum takviyesi olsun veya olmasın D vitaminine yanıt verir. Serum 25 OH vitamin D, serum ALP veya radyografiler ile popülasyona dayalı tarama endike değildir. 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği insidansının yüksek olduğu, tedavi ve/veya takibin yeterli olmadığı bölgelerde, düşük gelirli ülkelerde nutrisyonel riketsin giderek arttığı durumlarda 25

OH vitamin D eksikliği taraması yapılabilir. 25 OH vitamin D eksikliğinde sadece rikets açısından değil, aynı zamanda diğer hormonal, immunomodölatör, nörolojik ve antidiyabetik, antikanserojen, etkilerinde göz önünde bulundurularak 25 OH vitamin D seviyelerinin önerilen aralıkta bulundurulması gerekmektedir.



## SONUÇLAR

Bu çalışmaya 32-40 gebelik haftası arasında doğan, 72 hastada D vitamini eksikliği, 8 hastada D vitamini yetersizliği tanısı olan, 42'si erkek, 38'i kız, toplam 80 yenidoğan dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 40'ı 3 ay boyunca 1000 ünite, 40'ı 3 ay boyunca 1500 ünite D vitamini tedavisi aldı.
2. D vitamini tedavisi verilen gruplar arasında anne yaşı, cinsiyet, doğum kilosu, gebelik sayısı, gestasyon haftası, doğduğu mevsim, preterm/term bebek oranı ve doğum biçimi açısından anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0.05$ ).
3. Yüksek doz D vitamini tedavisi alan grupta, tedavi sonrası 25 OH vitamin D ortalama değeri, düşük doz tedavi alan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.05$ ).
4. Her iki grupta tedavi sonrası 25 OH vitamin D eksikliği ve yetersizliği saptanmadı.
5. Yüksek doz tedavi verilen grupta üç hastada, düşük doz tedavi verilen grupta bir hastada 25 OH vitamin D düzeyi 100 ng/ml üstünde saptandı, eşlik eden hiperkalsemi, hiperkalsiüri gibi intoksikasyon bulguları görülmedi.



6. Tedavi öncesi 28 (%35) hastada hipokalsemi saptandı, tedavi sonrası hiçbir hastada hipokalsemi görülmedi.
7. D vitamini tedavisi verilen her iki grupta, tedavi öncesinde iki hastada fosfor düşüklüğü saptanmışken, tedavi sonrası fosfor düzeyleri normal bulundu.
8. D vitamini tedavisi verilen gruplar arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası ALP değeri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ) ancak her iki grupta tedavi sonrası ALP değeri anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ).
9. D vitamini verilen hastalarda tedavi sonrası PTH değeri anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0.05$ ).
10. D vitamin tedavisi verilen hastalarda, tüm gruplarda tedavi sonrası idrar kalsiyum/kreatinin oranı ortalama değeri anlamlı artış gösterdi ( $p<0.05$ ).
11. Preterm bebeklerde yüksek doz D vitamini alan grupta, tedavi öncesi 7 bebekte (%35), düşük doz D vitamini alan grupta 11 (%50) bebekte hipokalsemi saptandı. Tedavi sonrası her iki grupta kalsiyum değerlerinin normal olduğu görüldü.
12. Term bebeklerde yüksek doz D vitamini tedavisi alan grupta, tedavi öncesi 7 bebekte (%35), düşük doz D vitamini alan grupta 3 (%16,7) bebekte hipokalsemi saptandı. Tedavi sonrası her iki grupta kalsiyum değerleri normal görüldü. Preterm ve term bebeklerde tüm gruplarda tedavi sonrası hiperkalsemi görülmedi.
13. Preterm bebeklerde yüksek doz D vitamini alan hastalarda hipofosfatemi yoktu, düşük doz D vitamini alan grupta bir hastada (%4) hipofosfatemi saptandı. Tedavi sonrası tüm hastalarda fosfor düzeyi normaldi.
14. Term bebeklerde yüksek doz D vitamini alan grupta bir (%5) hastada hipofosfatemi vardı, düşük doz D vitamini alan grupta hipofosfatemi olan hasta yoktu. Tedavi sonrası tüm hastalarda fosfor düzeyi normaldi.
15. Preterm bebeklerde düşük doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi bir (%4.5) hastada, tedavi sonrası üç (%13.6) hastada ALP yüksekliği görüldü. Ancak yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ALP yüksekliği saptanmadı.

16. Term bebeklerde düşük doz D vitamini tedavisi verilen grupta tedavi öncesi bir (%5.6) hastada, tedavi sonrası iki (%11.1) hastada ALP yüksekliği görüldü. Ancak yüksek doz D vitamini verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ALP yüksekliği saptanmadı.

17. Preterm bebeklerde yüksek doz D vitamini tedavisi alan grupta tedavi öncesi bir (%5) hastada PTH düşüklüğü, dört (%20) hastada PTH yüksekliği, tedavi sonrası bir (%5) hastada PTH düşüklüğü saptandı. Preterm bebeklerde düşük doz D vitamini alan grupta tedavi öncesi dört (%18.2) hastada PTH yüksekliği görüldü. Tedavi sonrası kontrol PTH düzeyi normaldi.

18. Term bebeklerde yüksek doz D vitamini verilen grupta, tedavi öncesi üç (%15) hastada PTH yüksekti, tedavi sonrası kontrol PTH düzeyi normal bulundu. Term bebeklerde düşük doz D vitamini alan grupta, tedavi öncesi dört (%22.2) hastada PTH yüksekti, tedavi sonrası kontrol PTH düzeyi normal saptandı.

19. Preterm bebeklerde yüksek doz D vitamini alan grupta, tedavi öncesi iki (%10) hastada hiperkalsiüri vardı. Tedavi sonrası kontrolde, hiperkalsiüri görülmedi. Düşük doz D vitamini alan grupta tedavi öncesi iki (%9.1) hastada hiperkalsiüri vardı. Tedavi sonrası bir (%4.5) hastada hiperkalsiüri görüldü.

20. Term bebeklerde yüksek doz D vitamini alan grupta tedavi öncesi hiperkalsiüri yoktu, tedavi sonrası iki (%10) hastada hiperkalsiüri saptandı. Term bebeklerde düşük doz D vitamini alan grupta tedavi öncesi hiperkalsiüri olan hasta yoktu. Tedavi sonrası bir (%5.6) hastada hiperkalsiüri görüldü .

## ÖZET

Ciddi bir halk sağlığı sorunu olan D vitamini eksikliği, tüm dünyada bebekleri ve çocukları etkilemektedir. D vitamininin insan organizmasında birçok işlevi olmasına rağmen esas görevi; dolaşımında normal kalsiyum ve fosfor dengesini sağlayarak kemik sağlığının korunması ve idamesini sağlamaktır. D vitamininin iskelet sistemi dışında, diğer sistemler üzerinde de düzenleyici rolü vardır.

Araştırmamız kesitsel retrospektif bir çalışmasıdır. Çalışmamızda, 25 OH vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptanan yenidoğanlarda, üç ay boyunca rastgele yöntem ile verilen 1000 ve 1500 ünite/gün D vitamini tedavi dozlarının etkinlikleri ve sonuçları karşılaştırıldı. Gebelik haftası 32-40 olan, 80 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında 25 OH vitamin D, parathormon, kalsium, fosfor, alkalen fosfataz, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı bakıldı. Grupların demografik özellikleri ve diğer sonuçları karşılaştırıldı. Hastaların %35'inde hipokalsemi, %2.5'inde hipofosfatemi, %1.3'ünde hiperfosfatemi mevcuttu. Hastalarda konvülzyon gibi semptomatik hipokalsemi bulguları görülmedi. Alkalen fosfataz yüksekliği %2.5, parathormon yüksekliği %18.8, düşüklüğü %1.3 hastada tespit edildi. Yüksek doz D vitamini tedavi grubunda, tedavi sonrası 25 OH vitamin D ortalama değeri 60.7 ng/ml, düşük doz tedavi grubunda 48.5 ng/ml saptandı. Tedavi sonrası D vitamini intoksikasyonu bulguları olan hasta yoktu. Yüksek doz grubunda tedavi sonrası üç hastada, düşük doz grubunda bir hastada asemptomatik vitamin D hipervitaminozu görüldü. Tedavi öncesi hipofosfatemi ve hipokalsemi olan hastalarda, tedavi sonrasında hipokalsemi ve hipofosfatemi görülmedi. Tedavi öncesi parathormon yüksekliği olan hastalarda, tedavi sonrası parathormon düzeyi normal bulundu. Yüksek doz D vitamini tedavisi alan grupta tedavi sonrası iki, düşük doz D vitamini alan grupta tedavi sonrası iki hastada izole hiperkalsiüri görüldü. Bu hastalarda kontrol D vitamini değerleri normal aralıklarda idi.

**Anahtar kelimeler:** 25 OH vitamin D eksikliği, yenidoğan, rikets, vitamin D tedavisi

## SUMMARY

Vitamin D deficiency, which is a serious public health problem, affects infants and children all over the world. Although vitamin D has many functions in the human organism, its main function is to ensure the protection and maintenance of bone health by providing the normal calcium and phosphorus balance in the circulation. Apart from the skeletal system, vitamin D also has a regulatory role in other systems.

Our research is a cross-sectional retrospective study. In our study, the efficacy and results of treatment doses of 1000 and 1500 units/day of vitamin D given randomly for three months in newborns with 25 OH vitamin D deficiency or insufficiency were compared. Eighty newborns with a gestational age of 32-40 were included in the study. 25 OH vitamin D, parathormone, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and spot urine calcium/creatinine ratio were measured before and after the treatment. Demographic characteristics and other results of the groups were compared. 35% of the patients had hypocalcemia, 2.5% had hypophosphatemia, and 1.3% had hyperphosphatemia. Symptomatic hypocalcemia findings such as convulsions were not observed in the patients. Alkaline phosphatase elevation was found in 2.5%, parathormone elevation in 18.8%, and low in 1.3% of patients. The mean value of 25 OH vitamin D after treatment was 60.7 ng/ml in the high-dose vitamin D treatment group, and 48.5 ng/ml in the low-dose treatment group. There was no patient with signs of vitamin D intoxication after treatment. Asymptomatic vitamin D hypervitaminosis was observed in three patients in the high-dose group and one patient in the low-dose group after treatment. After treatment hypocalcemia and hypophosphatemia were not observed in patients who had hypophosphatemia and hypocalcemia before treatment. Parathormone levels were found to be normal after treatment in patients with elevated parathormone before treatment. Isolated hypercalciuria was observed in two patients in the group receiving high-dose vitamin D treatment and in two patients in the group receiving low-dose vitamin D after treatment. Control vitamin D levels in these patients were within normal ranges.

**Keywords:** 25 OH vitamin D deficiency, newborn, rickets, treatment of vitamin D deficiency

## KAYNAKLAR

1. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25 hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J. Pediatr* 1985;107:372-6.
2. Lee JY, So TY, Thackray J. A Review on Vitamin D Deficiency Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(4):277-291.
3. Hatun Ş, Özalkak Ş. D vitamini eksikliği. *Akelma Z. Pediatri*. Ankara: Nobel Tıp kitapevi; 2021. S.620-625.
4. Prakash CP., Linda L., Wolfenden LL., Thomas R., Ziegler TR., Junqiang TJ., et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series *Photodermatology. Photoimmunology & Photomedicine* 2007;23:179-185.
5. Champe PC., Harvey RA., Ferrier DR. *Biyokimya. Çeviri Editör; Ulukaya E. Lippincott's illustrated Rewiev Serisi 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri* 2007.
6. İyidir OT, Altınova EA. Vitamin D ve diabetes mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16:89-94.
7. Samur G, Ede G. (2015). Sağlıklı ve gestasyonel diyabetli gebe kadınların serum D vitamini düzeyleri ile beslenme durumlarının karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyetetik Programı, (Yayımlanmamış) Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
8. Holick MF., Binkley NC., Bischoff-Ferrari HA., Gordon CM., Hanley DA., Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–30.
9. IOM (Food and Nutrition Board). IOM Report Sets New Dietary Intake Levels for Calcium and vitamin D to Maintain Health and Avoid Risks Associated With Excess. November 30, 2010. (Erişim: 6.5.2018).
10. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS. Günümüzde D vitamini Yetersizliği ve Nutrisyonel Rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;224(46), 41.
11. Özsoylu S. How Long Has Cholecalciferol Been Called vitamin D? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1988;7(2):303.

12. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D make the world go 'round'? Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine. 2008;3(4):239-50.
13. Grant WB., Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. Alternative Medicine Review 2005;10:2:94-111.
14. McLaren DS. Vitamin D deficiency disorders (VDDD): A global threat to health. Sight and Life Magazine 2006;3:6-15.
15. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri. 1. 4 ed. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi; 2010. p. 265- 76.
16. Wagner CL., Taylor SN., Dawodu A., Johnson DD., Hollis BW. Vitamin D and Its Role During Pregnancy in Attaining Optimal Health of Mother and Fetus. Nutrients 2012;4(3): 208–230.
17. Yavuz D., Mete T., Yavuz R., Altunoğlu A. D vitamini, kalsiyum ve mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı. Ankara Med J 2014;14(4):162-171.
18. Aksoy M. Beslenme Biyokimyası, Hatiboğlu Yayınevi. 2000;p:342-350.
19. Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. BMJ 2008;336 (7657):1318-9.
20. The Journal of Graduate School of Natural and Applied Sciences of Mehmet Akif Ersoy University 11(Supplementary Issue 1):2020; 380-391.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fat soluble vitamins and micronutrients: Vitamin D. (January 13, 2011). [https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr\\_ch2b.pdf](https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr_ch2b.pdf) (Erişim tarihi: 6.5.2018).
22. Sachan A., Gupta R., Das V., Agarwal A., Awasthi PK. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. Am J Clin Nutr 2005;8:1060–4.
23. Nicolaidou P., Hatzistamatiou Z., Papadopoulou A., Kaleyias J., Floropoulou E. Low vitamin D status in mother newborn pairs in Greece. Calcif Tissue Int 2006;78:337-42.

24. Holick, MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. Mayo Clin Proc. 2003;78: 1457-1459.
25. Specker BL., Ho ML., Oestreich A., et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr. 1992; 120:733-739.
26. Gökçay G., Buğrul F. Süt Çocukluğu Dönemindeki Bebeklerin Annelerine Verilen D vitamininin Çocuklardaki D vitamini Düzeyine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Bölüm: Çocuk Sağlığı Enstitüsü (Proje No:12640) 2011; 69.
27. Sathish P., Raveendran S., Padma R., Balakrishnan D., Muthusami M. Association between placental vitamin D receptor expression and cord blood vitamin D level and its effect on the birth weight of newborns. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016; 5(9):2904-2908.
28. Wagner CL., Frank RG., and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008; 122:1142-1152.
29. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. The American journal of clinical nutrition. 2004;79(5):717-26.
30. Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. Nutrition research. 2016;36(1):72-9.
31. Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. European journal of nutrition. 2013;52(3):859-67.
32. Chin LK, Doan J, Teoh YS, Stewart A, Forrest P, Simm PJ. Outcomes of standardised approach to metabolic bone disease of prematurity. Journal of paediatrics and child health. 2018;54(6): 665-70.
33. Hatun Ş, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. . Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 224-41.
34. Erick M. Breast milk is conditionally perfect. Medical Hypotheses 2018; 111: 82-9.
35. Bae YJ, Kratzsch J. Vitamin D and calcium in the human breast milk. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018;32 (1): 39-45.

36. Nicholson JF PM. Laboratory Medicine Medicine and Reference Tables. In: Behrman RE (ed). Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Edition, Philadelphia: WB Saunders Company. 1996: 2037.
37. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for vitamin D and Calcium; Ross AC , Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D . Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
38. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleve HJ, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. British medical journal. 1980;280(6216):751-4.
39. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6 Suppl):1752S-8S.
40. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry. 2003;88(2):296-307.
41. Lips P. Vitamin D physiology. Progress in biophysics and molecular biology. 2006;92(1):4-8.
42. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokol D, Czech\_Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynologia Polska. 2013;64(4):319-27.
43. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. The Journal of nutrition. 2005;135(2):279-82.
44. Pehlivan I, Hatun Ş, Aydogan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. The Turkish journal of pediatrics. 2003;45(4):315-20.
45. Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Nutrients. 2013;5(1):111-48.



46. 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(2):398-417.
47. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric research*. 2009;65(5 Pt 2):106R-13R.
48. Çayir A, Turan MI, Özkan O, Çayir Y, Kaya A, Davutoğlu S, et al. Serum vitamin D levels in children with recurrent otitis media. *European archives of oto-rhino\_laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino\_Laryngological Societies*. 2014;271(4):689-93.
49. Çayir A, Turan MI, Özkan O, Çayir Y. Vitamin D levels in children diagnosed with acute otitis media. *JPMMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2014;64(11):1274-7.
50. Saggase G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):51.
51. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and metaanalysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
52. Ahmed P, Babaniyi IB, Yusuf KK, Dodd C, Langdon G, Steinhoff M, et al. Vitamin D status and hospitalisation for childhood acute lower respiratory tract infections in Nigeria. *Paediatr Int Child Health* 2015; 35(2): 151-6.
53. Banajeh Sm. Nutritional rickets and Vitamin D deficiency-association with the outcomes of childhood very severe pneumonia: a prospective cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(12):1207-15.
54. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(24):1949-56.
55. Olgun H, Ceviz N, Özkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *The Turkish journal of pediatrics*. 2003;45(2):152-4.

56. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-3.
57. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*. 2005;29(1):21-30.
58. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
59. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration data from Australia and the Netherlands. *Schizophrenia research*. 2002;54(3):199-212.
60. Föcker M, Antel J, Ring S, Hahn D, Kanal Ö, Ozturk D, et al. Vitamin D and mental health in children and adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26(9):1043-66.
61. Chi A, Wildfire J, McLooughlin R, Wood RA, Bloomberg GR, Kattan M, et al. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth: the Urban Environment and Childhood Asthma study. *Clin Exp Allergy* 2011;41(6):842-50.
62. Wacker M, Holick MF, Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-48.
63. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: sheeding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):324-9.
64. Bordon Y. Asthma and allergy: Vitamin D primes neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17(8):467.
65. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(6):693-702.
66. Vestita M, Filoni A, Congedo M, Foti C, Bonamonte D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *J Immunol Res* 2015;2015:257879.

67. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical hypotheses*. 2010;74(1):71-5.
68. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:394-415.
69. Kurdoğlu G. D. Vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, 1993, S: 427-432.
70. Medalle R., Waterhouse C., Hahn TJ. Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1976;29(8):854–858.
71. Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH (Eds). *Basic & Clinical Endocrinology*, California, Lange Medical Publication, 1983;:233-40.
72. Arık N: Üremik Kemik Hastalığı. *Nefroloji Seminerleri* 1996;1(1): 1-5.
73. Bereket A. Kalsiyum ve D vitamini metabolizması. Egemen A. *Vitaminler ve Mineraller özel sayısı, Pediatric bilimler, Türkiye Klinikleri*. 2006;2(11);47-55.
74. Matsouka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64.1165-68.
75. Barness AL, Nutrition and nutritional disorders. In: Berhman RE, Vaughan VC, Nelson WE (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 3. edition, Saunders, Philedelphia, pp: 149-54.
76. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:143-73.
77. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003;333:1-11.
78. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11:211-20.

79. 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.
80. Cenani A, Onat T, Aydın A. Kemik hastalıkları ve ortopedik sorunlar. Onat T (eds), *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul, Eksen Yayınları, 1996, S: 1000-1.
81. Pawley N and Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1748-51.
82. Meltem Akçaboy, Şenay Savaş Erdeve. Rikets. Zülfikar Akelma. *Pediatri*. Ankara: Nobel Tıp kitapevi; 2021. S.116-120.
83. Hartman AL. An 18-month-old who could not walk: A case report. *Clin Pediatr* 2002; 41: 731-4.
84. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362:1389-400.
85. Fraser D, Koogh SW, Scriver CR. Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1967;1(6):425-35.
86. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, Verge CF, Walker JL, Piper AC, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006;91:564-8.
87. Allgrove J. Is nutritional rickets returning? *Arch Dis Child* 2004; 89:699-701.
88. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Kato S. The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocr J*. 2001; 48: 427-32.
89. Sankarasubbaiyan S, Abraham G, Soundararajan P, Chandrasekaran V, Padma G. Parathyroid hormone and biochemical profile in chronic kidney disease patients in South India. *Kidney Int* 2005;74:39-45.
90. Sevinç N, Türkmen M, Soylu A, Kavukçu S. X'e bağlı hipofosfatemik rahitis: Bir vaka takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 49-53.
91. Gök F, Kalman S. Nadir bir rahitis olgusu: Hipofosfatemik rahitis. *Gülhane Tıp Dergisi* 2002; 44: 450-2.



92. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic bone disease in premature neonates: An unmet challenge. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2020;12(4):332-339.
93. Sevim ÜK. Preterm osteopenisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 3: 217-22.
94. Chacham S, Pasi R, Chegondi M, Ahmad N, Mohanty SB. Metabolic bone disease in premature neonates: An unmet challenge. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2020;12(5):332-339.
95. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokół D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 246: 1-22.
96. Greenbaum LA. Vitamin D deficiency (rickets) and excess. In: Kliegman RM, Geme JWS, Blaum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM (Ed.). *Nelson textbook of Pediatrics*, 21th. ed. 2020.p.374-385.
97. Nock ML, Olicker AL. Tables of normal values. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant*. 11th edition. Elsevier, 2020. Philadelphia. Pages 2041.
98. Gebelere D vitamini destek programı rehberi. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html> (Accessed on: 04.02.2017).
99. Özdemir AA, Gündemir YE, Küçük M, Sarıcı DY, Elgörmüş Y, Çağ Y, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018;10(1):44-50.
100. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2012, 97(4):1153–1158.

101. Arslan MT, Tüfekci S, Samancı N. Yenidoğanlarda serum 25 OH vitamin D, vitamin B12 ve Folat düzeyleri ilişkili faktörler. 44. Pediatri günleri ve 23. Pediatri hemşireliği günleri. 2022;53-55.
102. Gallo S, Comeau K, Vanstone C, Agellon S, Sharma A, Jones G, et al. Effect of Different Dosages of Oral Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status in Healthy, Breastfed Infants A Randomized Trial. JAMA, 2013; 309: 17: 1785-1792.
103. Yılmaz B, Aygün C, Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine, 2018 vol. 31, No. 14, 1889–1893.
104. Gross ML, Tenenbein M, Sellers EA. Severe vitamin D deficiency in 6 Canadian First Nation formula-fed infants. Int J Circumpolar Health. 2013;72:20244.
105. Kovacs CS. “Vitamin D in pregnancy and lactation: Maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies,” Te American Journal of Clinical Nutrition, 2018 vol. 88, no. 2, pp. 520S–580S.
106. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. N Engl J Med. 1999;341(8):563–568.
107. Anusha K, Hettiaratchi U, Gunasekera D, Prathapan S, and Liyanage G. Maternal Vitamin D Status and Its Effect on Vitamin D Levels in Early Infancy in a Tertiary Care Centre in Sri Lanka. International Journal of Endocrinology Volume 2019, Article ID 9017951:1-6.
108. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: Epidemiology, impact and treatment. Rev Endocr Metab Disord. 2008;9:161–170.
109. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odabas, D. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003;16(8):1105–1109.
110. Koçyiğit C, Çatlı G, İnce G, Özkan EB, Dündar BN. Can Stoss Therapy Be Used in Children with Vitamin D Deficiency or Insufficiency without Rickets? J Clin Res Pediatr Endocrinol 2017;9(2):150-155.

111. Emel T, Doğan DA, Erdem G and Faruk Ö. Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(1-2):107–110.
112. Khadilkar A, Khadilkar V, Chinnappa J, Rathı N, Khadgawat R, Balasubramanian S, et al. Prevention and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiency in Children and Adolescents: Indian Academy of Pediatrics (IAP) Guidelines. *Indian Pediatrics*, 2017;54:567:573.
113. Bozkurt O, Uras N, Sarı FN, Atay FY, Sahin S, Alkan AD, et al. Multi-dose vitamin d supplementation in stable very preterm infants: prospective randomized trial response to three different vitamin D supplementation doses. *Early Hum Dev* (2017) 112:54–9.
114. Fort P, Salas AA, Nicola T, Craig CM, Carlo WA, Ambalavanan N. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* (2016) 174:132–8.e1.
115. Erdeve O, Atasay B, Arsan S, Siklar Z, Ocal G, Berberoglu M. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr*. 2007;49(3):301–303.
116. Tiwari S, Kumar R, Singla S, Dudeja A, Nangia S, Saili A. Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. *Indian J Pediatr*. 2014;81(8):800 – 802.

## EKLER

**EK:1**

**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>BASVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Açık Adı</b>	Dr. Shafa Gözalova'nın pediatri bitirme tezi : "25 OH Vitamin D eksikliği olan yenidoğanlarda oral Vitamin D tedavi protokollerinin (1000 ünite/gün, 1500 ünite/gün) etkinliklerinin karşılaştırılması", retrospektif çalışması				
	<b>Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı</b>	Dr. Öğr. Üyesi Sinan Tüfekci / TNKÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları				
	<b>Etik Kurul Toplantı Tarihi</b>	27.04.2021				
	<b>Araştırma Protokol Numarası</b>	2021.111.04.06				
	<b>Araştırmanın Türü</b>	Prospektif <input type="checkbox"/>	Retrospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:		
	<b>Araştırmanın Destekleyicisi</b>	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input type="checkbox"/>	Araştırmacı <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer:	
	<b>Araştırmanın Bütçesi</b>	100 ₺				
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Merkezi</b>	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, <b>araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik bilimsel sakınca bulunmadığına</b> , toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.					

**ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI**      İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile İlişkili		Katkım *		İmza
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	[Blank Signature Area]
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyoistatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Naile Esra SAKA	Adli Tıp	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU	Tıbbi Farmakoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ŞAHİN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda bulunma.

**Etik Kurul Başkanının**  
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER  
 İmza: [Blank Signature Area]