



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK HASTALARDA D HİPERVİTAMİNOZUNUN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Kübra KÖROĞLU GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK HASTALARDA D HİPERVİTAMİNOZUNUN RETROSPEKTİF
OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. Kübra KÖROĞLU GÜRBÜZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ömer Faruk TARIM

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	37
TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	61
TEŞEKKÜR	64
ÖZGEÇMİŞ.....	65

ÖZET

D vitamini yetersizliği nedeniyle bilgi eksikliği veya gereksiz D vitamini kullanımı D hipervitaminozunu karşımıza çıkarmaktadır. Bu çalışmada, pediatrik yaş grubunda D hipervitaminozu etkilerinin retrospektif araştırılması amaçlanmıştır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine 1 Ocak 2009 ile 15 Kasım 2019 tarihleri arasında başvuran ve tetkiklerde D vitamini fazlalığı saptanan 20 hasta çalışmaya alınmıştır. Tanı yaşı, cinsiyet dağılımları, halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, poliüri, polidipsi gibi semptom ve bulgular; hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri gibi elektrolit patolojileri, parathormon, kalsiyum/kreatinin oranı ve kalsiyumxfosfor çarpımı; elektrokardiyografide aritmi, QT kısalığı ve ultrasonografide nefrokalsinozis varlığı araştırılmıştır.

Hastaların %55'i kız, %45'i erkek olup, ortalama yaş $2,08 \pm 1,69$ yıl saptanmıştır. Hastaların %30'unda halsizlik ve yorgunluk, %35'inde karın ağrısı, %45'inde kusma, %30'unda kabızlık, %25'inde poliüri-polidipsi görülmüştür.

D vitamini düzeyi ≤ 150 ng/mL ve >150 ng/mL olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Hastaların 6'sının D vitamini düzeyi ≤ 150 ng/mL, 14'ünün D vitamini düzeyi >150 ng/mL olarak saptanmıştır.

D hipervitaminozu ile başvuran hastalarda, belirlenen gruplar arasında kalsiyum, fosfor, parathormon düzeyi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Alınan doz miktarı ile D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon saptanmamışken; alınan doz miktarı ile kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında kalsiyum $\geq 10,80$ mg/dl olan grupta alınan doz miktarı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

D vitamini düzeyi ile kalsiyum ve fosfor düzeyi arasında beklenen korelasyonun saptanmaması hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilebilir. Ayrıca D vitamininin serum ve doku düzeylerinde farklılık göstermesi ve yüksek doz vitamin alımından sonra geçen sürenin farklı olması kalsiyum ve fosfor düzeylerinin değişkenliğini açıklayabilir. Bu bulgular D

hipervitaminozunda beklenen hiperkalsemi ve hiperfosfateminin her zaman birlikte olmayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Pediatri, D hipervitaminozu, hiperkalsemi.

SUMMARY

INVESTIGATION OF D HYPERVITAMINOSIS AS A RETROSPECTIVE IN PEDIATRIC PATIENTS

Lack of information or unnecessary use of vitamin D due to vitamin D insufficiency causes D hypervitaminosis. In this study, we aimed to retrospectively investigate the effects of D hypervitaminosis in the pediatric age group.

Twenty patients who applied to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Pediatric Outpatient Clinic between January 1, 2009 and November 15, 2019, with vitamin D elevation, were retrospectively analyzed. The patients' age at diagnosis, gender distribution, symptoms and signs such as weakness, fatigue, abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, polyuria, polydipsia; electrolyte pathologies such as hypercalcemia, hypomagnesemia, hypercalciuria; parathormone, calciumxphosphorus, calcium/creatinine values; conditions such as arrhythmia, short QT in electrocardiography and presence of nephrolithiasis in urinary ultrasonography were investigated.

Out of 20 cases, 55% (n = 11) constituting the study group were girls and 45% (n =9) were boys, and the mean age of the patients was 2.08 ± 1.69 . It was found that 30% of the patients had weakness and fatigue, 35% had abdominal pain, 45% vomiting, 30% constipation, 25% polyuria-polydipsia.

They were divided into two groups as vitamin D levels ≤ 150 ng/mL and >150 ng/mL. The vitamin D level of 6 patients was found to be ≤ 150 ng/mL, and the vitamin D level of 14 patients was found to be >150 ng/mL.

No significant difference was found among the determined groups in terms of calcium, phosphorus, parathyroid hormone levels, hypercalciuria, and nephrocalcinosis in patients presenting with D hypervitaminosis. When the amount of dose taken and vitamin D level were compared, no significant correlation was found. When the amount of dose taken and the calcium level

were compared, the dose amount taken was found to be significantly higher in the group with calcium ≥ 10.80 mg/dl.

The lack of an expected correlation between vitamin D levels and calcium and phosphorus levels may be associated with the low number of patients. In addition, the difference in serum and tissue levels of vitamin D and the difference in the time after high dose vitamin intake may explain the variability in calcium and phosphorus levels. These findings show that the expected hypercalcemia and hyperphosphatemia in D hypervitaminosis may not always be together.

Keywords: Pediatric, D hypervitaminosis, hypercalcemia.

GİRİŞ ve AMAÇ

Vitaminler, eser miktarları ile hücre metabolizmasında rol oynayan; büyüme, gelişme ve hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan organik bileşiklerdir. Besinlerle veya dışardan hazır şekilde alınan vitaminlerin dengeli şekilde tüketilmesi gerekmektedir (1).

D vitamini yağda çözünen ve vücudumuzda önemli görevleri olan bir vitamin olup, kas ve kemik gelişimi için gerekli olan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini sağlamaktadır (2). Bu etkilerinin yanında bağışıklık sistemine de olumlu etkileri mevcut olup; bilişsel bozukluklar, kardiyak ve otoimmün hastalıklar, obezite, hipertansiyon gibi durumlara karşı da koruyucudur (3). Vücutta çeşitli reaksiyonlarla ve güneş ışığı yardımıyla sentezlenmekte; eksikliğini önlemek için D vitamini içeren gıdaların tüketilmesi ve yeterli güneş teması önemlidir (4).

D vitamini ile ilgili yapılan çalışmalarda; prematür bebeklerde, obez kişilerde ve siyah ırkta D vitamini üretiminin yetersiz olduğu görülmüş, vejetaryen diyet yapanlarda, süt ve süt ürünleri tüketiminin az olduğu toplumlarda, D vitamini düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (5). Bu farklılıklara; yaşanan ortamdaki hava kirliliği, o toplumun giyim kuşam şekilleri, güneşe maruziyeti ve fiziksel aktivite azlığı gibi birçok faktör de etkili bulunmuştur (4).

D vitamini eksikliği, kemik mineralizasyonunun yetersizliğine bağlı olarak kemik sağlamlığının azalması ve büyüme plağının bozulmasına sebep olmakta olup bu durumun engellenmesi için çeşitli ülkelerde, doğumdan itibaren bütün bebeklere D vitamini desteği verilmektedir (6). Ülkemizde ise ilk bir yılda bütün bebeklere doğumdan itibaren 400 internasyonel ünite (IU)/gün D vitamini desteği sağlanmaktadır (7).

Günümüzde bireyin D vitamini durumunu gösteren en uygun parametrenin 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) olduğu kabul edilmektedir. 25(OH)D düzeyinin 20 nanogram/mililitre (ng/mL) [50 nanomol/Litre (nmol/L)]' den düşük olması eksiklik, 21- 29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) arası yetersizlik, 30- 100 ng/mL (75-250 nmol/L) arası normal, >100 ng/mL (>250

nmol/L) fazlalık, >150 ng/mL (>375 nmol/L) intoksikasyon olarak tanımlanır (8).

D vitamininin eksikliği kadar fazla alınması da olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Bilgi eksikliği veya hata ile gereksiz D vitamini kullanımı yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hipervitaminoz durumu; gelişme geriliği, diş çıkarmada gecikme, geç yürüme gibi şikayetler nedeniyle hekim önerisi veya aile tarafından yüksek doz D vitamini verilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. 25(OH)D vitamini düzeyinin yüksek olması; Ca'nın intestinal emilimini ve kemikten Ca mobilizasyonunu arttırarak şiddetli hiperkalsemiye neden olur. Hiperkalsemiye bağlı olarak; yorgunluk, huzursuzluk, hipotoni, poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, nefrokalsinozis ve aritmi gibi klinik tablolar görülebilmektedir (9).

Bu çalışmada, pediatrik yaş grubundaki D hipervitaminozu etkilerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Vitaminler

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan; büyüme, gelişme, hayati fonksiyonların devamı için gerekli olan ve az miktarları ile hücre metabolizmasında önemli tepkimeleri uyaran organik bileşiklerdir. Vitaminler enerji kaynağı ve yapı taşı olarak kullanılmazlar. Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin enerji açığa çıkaran reaksiyonlarında katalizör olarak görev yapmaktadırlar. Sindirim yoluyla alınmakta ve dengeli beslenme sonucunda karşılanmaktadır (10).

1.1. D Vitamini

D vitamini; dört halkadan oluşan, 27 karbonlu, hormon benzeri fonksiyonları olan bir grup steroldur. Yağda çözünen vitaminler grubunda incelenmekte olup, genel olarak kalsiferoller olarak adlandırılırlar.

Yaklaşık 10 farklı bileşik D vitamini etkisi göstermektedir. Bunlar arasında kimyasal ve biyolojik yönden en önemlileri ergokalsiferol (previtamin D2 vitamini) ve kolekalsiferol (provitamin D3 vitamini) 'dür (11).

1.1.1. D Vitamini Formları

1.1.1.1. D2 Vitamini (Ergokalsiferol)

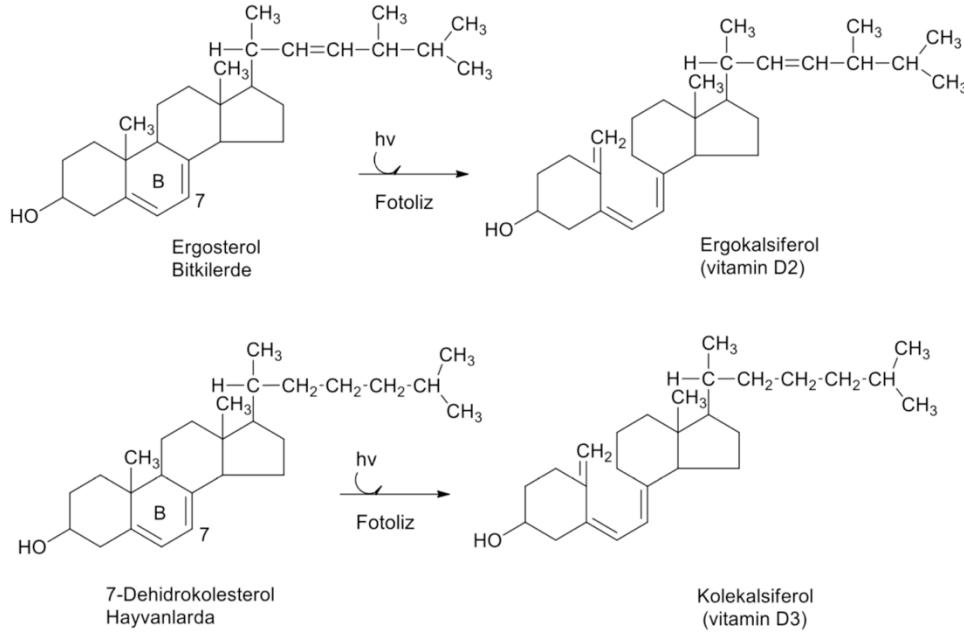
Bitkisel kaynaklı maya ve mantarlarda bulunan ergosterol, besinler yoluyla alındıktan ve ciltte depolandıktan sonra ultraviyole B (UV B) ışınların etkisi ile derinin stratum basale ve stratum spinosum tabakasında previtamin D2 vitaminine dönüşmektedir (12). D2 vitamini, karbon 24'te (C24) metil grubu içermesi ve karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması nedeniyle D3 vitamininden ayrılır. Bu durum sonucunda D2 vitamininin biyolojik etkinliği D3 vitaminine göre 3-10 kat daha azdır (13).

1.1.1.2. D3 Vitamini (Kolekalsiferol)

D2 vitamininden farklı olarak molekül içinde üç adet çift bağ barındırır. Suda çözünmediğinden dolayı ısıya ve ışığa duyarlıdır. 290-310 nm dalga boyundaki UV B ışınlarının etkisiyle deride 7 dehidrokolesterolden

(7-DHK) yapılıdır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Böbrek, bağırsak, kemik, kas ve büyük oranda karaciğerde depolanır (14).

Vitamin D2 ve D3 benzer yolla metabolize olduklarından ve eşit biyolojik güce sahip olduklarından ortak bir isimle D vitamini olarak isimlendirilir (13).



Şekil-1: Ergosterol ve 7-dehidrokolesterolün, ergokalsiferol ve kolekalsiferole çevrilmeleri (15).

1.1.2. D Vitamini Tarihçesi

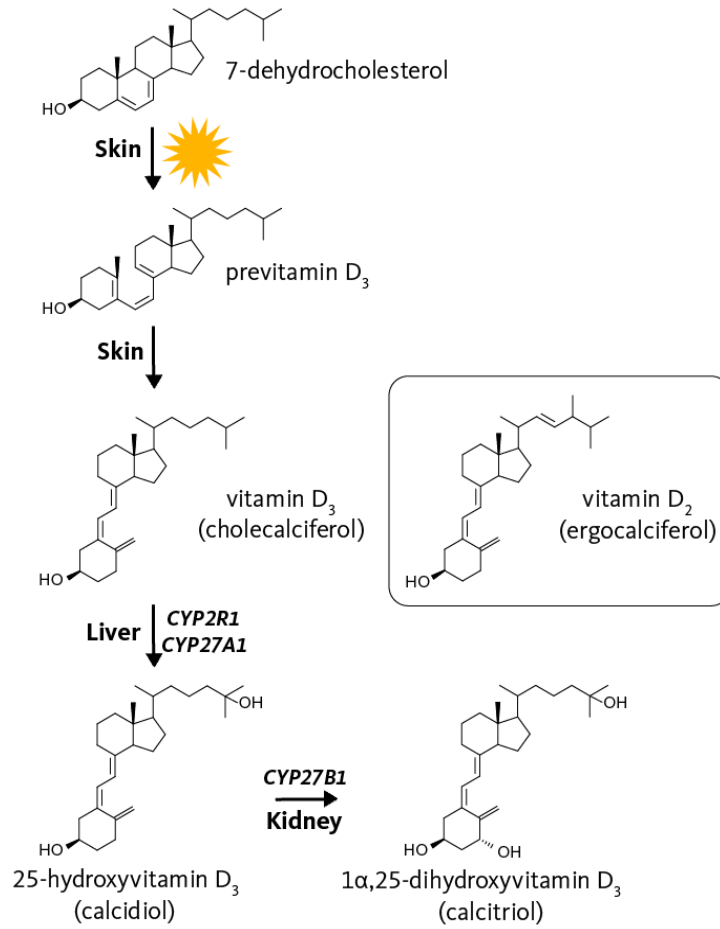
Bazı kaynaklarda Antik Roma döneminde kemik hastalıklarından korunmak için güneş altında dinlenmekten bahsedilmekle beraber; çocuklarda gelişen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Bergamalı Galen ve Efesli Soranus'tur (16). İngiltere'de XVII. Yüzyılda, evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarda rikets görülüyordu ve bu duruma "İngiliz hastalığı" deniyordu. Francis Glisson, 1650 yılında Londra'da Latince olarak basılan ve rikets konusunda geniş kapsamlı bilgi içeren 'de Rhachitides' adlı kitabında raşitizmi hemen hemen günümüzdeki klinik bulguları ile tarif etmiş ve raşitizm adının Yunanca'da bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelen "Rachitis" ten geldiğini belirtmiştir (17).

Sniadecki 1822 yılında riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliğini vurgulamıştır (3). Palm 1890 yılında riketsin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlatmıştır. Huldschinsky ise 1919 yılında haftada 3 kez 1 saat UV ışını uygulaması yaparak, UV ışınının rikets tedavisindeki yerini göstermiştir (18).

Mellanby 1918 yılında balık yağı kullanımı ile riketsin önlenebileceğini göstermiş; McCollum ise balık yağında bulunan ve riketsi tedavi eden bu maddenin D vitamini olduğunu kanıtlamıştır. Steenbock ve Black 1920'li yıllarda çeşitli bitkilerin UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden (provitamin D2), ergokalsiferole (25(OH)D2) dönüşümünün sağlanarak besinlerin antirakitik özellik kazandığını göstermiştir (19). Daha sonra vitamin D'nin yapısı aydınlatılmış; bitkisel kaynaklı olanlar vitamin D2 ve hayvansal kaynaklı olanlar vitamin D3 olarak adlandırılmaya başlanmıştır.

1.1.3. D Vitamini Yapısı, Kaynağı ve Sentezi

D vitamini, kemik mineral metabolizmasında ve remodelinginde çok önemli bir rol oynamaktadır. Karaciğerde kolesterolden sentezlenen previtamin D3 önce cildin malpighi tabakasına gelir. Burada 290-310 nm dalga boyundaki solar UV B ışınlarının etkisiyle, previtamin D3 halkasındaki karbonlar kırılır ve provitamin D3 dönüşümü gerçekleşir (Şekil-2). Hücre içi sentezlenen D vitamini hücre dışı ortama verilerek DBP'ye (D vitamini bağlayıcı protein) bağlanır ve dolaşım ile karaciğere taşınır (20).



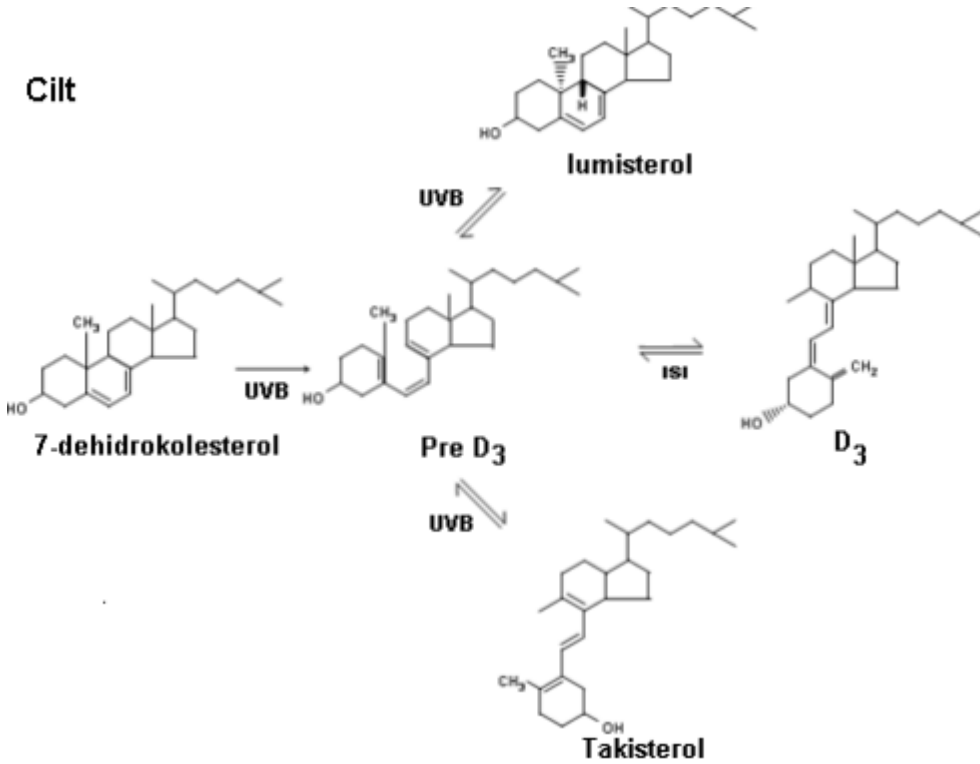
Şekil-2: D vitamininin sentezi (21).

D vitamininin yaklaşık olarak %90'ı bu yolla oluşturulmakta olup, sentezindeki temel kaynak güneş ışığıdır. Gün içerisinde yeterli ve etkin şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak D vitamini eksikliğini önlemek için yeterli olabilmektedir. Sentezde en önemli faktör; ülkenin bulunduğu güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı (Zenit açısı), enlem ve mevsimlerdir. Kışın Zenit açısındaki artış ile güneş ışınları daha oblik olur ve daha az UV B fotonu yeryüzüne ulaşır. Zenit açısı; enlem, mevsim, aerosol miktarı ve bulutlanma ile de değişir (20). Bu durum D vitamini sentezinin kış aylarında durma noktasına geldiğini açıklamaktadır (3).

Cam arkasında bulunma, güneş koruyucu krem kullanımı, kapalı giyinme, hava kirliliği, obezite ve sedanter yaşam gibi birçok faktör de D vitamini sentezini olumsuz yönde etkilemektedir (22).

D vitamini sentezi için bir diğer önemli etken ise ciltte bulunan melanin pigmentidir ve bu pigment güneş ışınlarına karşı doğal bir filtre görevi görmektedir. Siyah ve beyaz tenli insanların bulunduğu gruplardan oluşan çalışmalarda, siyah tenlilerde D vitaminin daha az sentezlendiği görülmüştür. Bu sebeple siyah ırktaki insanların beyaz ırktaki insanlarla aynı miktarda D vitamini yapabilmesi için daha uzun süre güneşte bulunmaları gerekmektedir (22).

Güneş altında çok uzun kalınması durumunda D vitamini intoksikasyonunun engellenmesi açısından previtamin D3, D vitaminine dönüşmez ve daha çok toksik olmayan inaktif formlarına (lumisterol ve takisterol) dönüşür (Şekil-3) (23).



Şekil-3: Ciltte D vitamini sentezi (23).

D vitamininin yaklaşık %10 kadarı ise besinlerden elde edilmektedir. Diyet ile alınan D vitaminin yarısından çoğu, safra enzimlerinin etkisiyle miçellerle birleşir ve proksimal ince bağırsaktan emilerek dolaşım sistemine

geçer. Lenfatik sistem içerisinde şilomikron yapısına katılır ve sonrasında DBP'ye bağlanarak karaciğere getirilirler (20).

Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri D vitamini yönünden zengindir ancak anne sütü dahil hiçbir gıda maddesi günlük D vitamini gereksinimini karşılayacak kadar D vitamini içermez (13). Tablo-1'de besinlerdeki D vitamini miktarı gösterilmiştir (24).

Tablo-1: D vitamini içeren gıdalar (24).

Kaynak	Vitamin D içeriği
Somon, doğal 85 gr	370 IU vitamin D
Sardalya, konserve 149 gr	288 IU vitamin D
Uskumru, doğal 85 gr	248 IU vitamin D
Tuna, doğal 85 gr	193 IU vitamin D
Alabalık, doğal 85 gr	406 IU vitamin D
Ringa balığı, doğal 28,35 gr	47 IU vitamin D
Morin balığı, doğal 85 gr	31 IU vitamin D
Balık yağı 4,5 gr	450 IU vitamin D
Beyaz mantar 70 gr	5 IU vitamin D
Shiitake mantarı 19 gr	3 IU vitamin D
Yumurta sarısı, doğal 17 gr	37 IU vitamin D
Dana eti fileto, ızgara 85 gr	27 IU vitamin D
Hindi 82 gr	7 IU vitamin D
Jambon 56 gr	16 IU vitamin D
Süt %3,25 yağ içeren 244 gr	5 IU vitamin D
Yoğurt 170 gr	3 IU vitamin D
Beyaz peynir 150 gr	24 IU vitamin D

Gr: gram, IU: internasyonal ünite.

Kanada ve Amerika Birleşik Devlet (ABD)'de 100 gram besin için yasal olarak; pirinç ve kahvaltılık tahıl ürünlerine 350 IU, tahıl ürünlerine 90 IU, içme sütlerine 42 IU, yoğurtlara 89 IU, margarine 331 IU, meyve sularına 100 IU olacak şekilde D vitamini ile zenginleştirilmesine izin verilmiştir (25). Avustralya'da yapılan bir araştırmada (26) D vitamini ihtiyacının %48'inin zenginleştirilmiş margarinden, %16'sının konserve balıktan, %10'nun ise yumurtadan sağlandığı tespit edilmiştir.

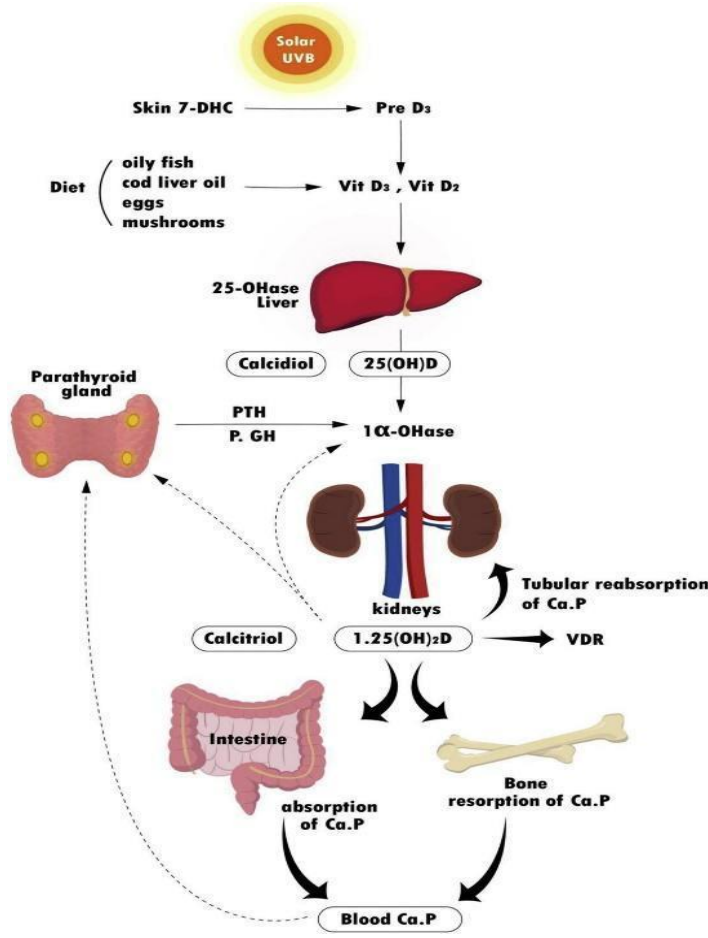
1.1.4. D Vitamini Metabolizması

D2 ve D3 vitamini biyolojik olarak aktif değildir. Biyolojik olarak aktif olabilmesi ve kemik mineral metabolizmasına etki edebilmesi için başta karaciğer ve böbrekte hidroksilasyona uğrayarak aktif formuna dönüşmesi gereklidir (27).

1.1.4.1. D Vitamininin Karaciğerde Hidroksilasyonu

Her iki D vitamini formu da karaciğere taşınır ve burada 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1 ve CYP2R1) tarafından 25(OH)D'ye dönüştürülür. 25(OH)D, D vitamininin dolaşımda bulunan ve depolanmış olan ana formudur. Bu formun serum seviyeleri, tüm vücut D vitamini durumunu ölçmek için en iyi belirteç olarak kabul edilir (28).

D vitamininin karaciğer ve böbreklerdeki metabolizması şekil-4'te gösterilmiştir (8).



Şekil-4: D vitamininin karaciğer ve böbreklerdeki metabolizması (8).

1.1.4.2. D Vitamininin Böbreklerde Hidroksilasyonu

D vitamininin aktif hale getirilmesindeki bir sonraki basamak böbrekler olup, renal tübül hücrelerinde mitokondriyal 1- α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile aktif hormon olan kalsitriol (1,25(OH)₂D₃) ve kalsidiale (1,25(OH)₂D₂) dönüştürülür (29). Bu dönüşümün sadece böbreklerde değil, az miktarda kemik, meme dokusu, kolon, prostat, immun sistem ve kemik hücrelerinde de olduğu bilinmektedir. Esas olarak paratiroid hormon (PTH) tarafından kontrol edilir (12). PTH; renal tübülde bulunan adenilat siklaz enziminin etkinliğini artırarak, hücre içinde bulunan protein kinazı aktive eder ve 1- α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Aktif hale getirilmiş olan 1,25(OH)₂D₃ dolaşım sistemine sekrete edilip, esas olarak işlem göreceği hedef organ ve dokular olan kemik, böbrek gibi organlara DBP vasıtasıyla taşınır. 1,25(OH)₂D₃, hedeflenen organın reseptörüne bağlanarak, mesajcı

ribonükleik asit (mRNA) sentezini ve protein translokasyonunu uyararak biyolojik etkilerini ortaya çıkarır (30).

D vitaminin sentezinde 1- α -hidroksilaz kilit noktadır. Böbrekte proksimal tübül hücreleri, 1- α -hidroksilaz enzimi açısından oldukça zengindir. Ayrıca kolon gibi böbrek dışı yerlerde de 25(OH)D'nin, 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülebildiği gösterilmiştir (8).

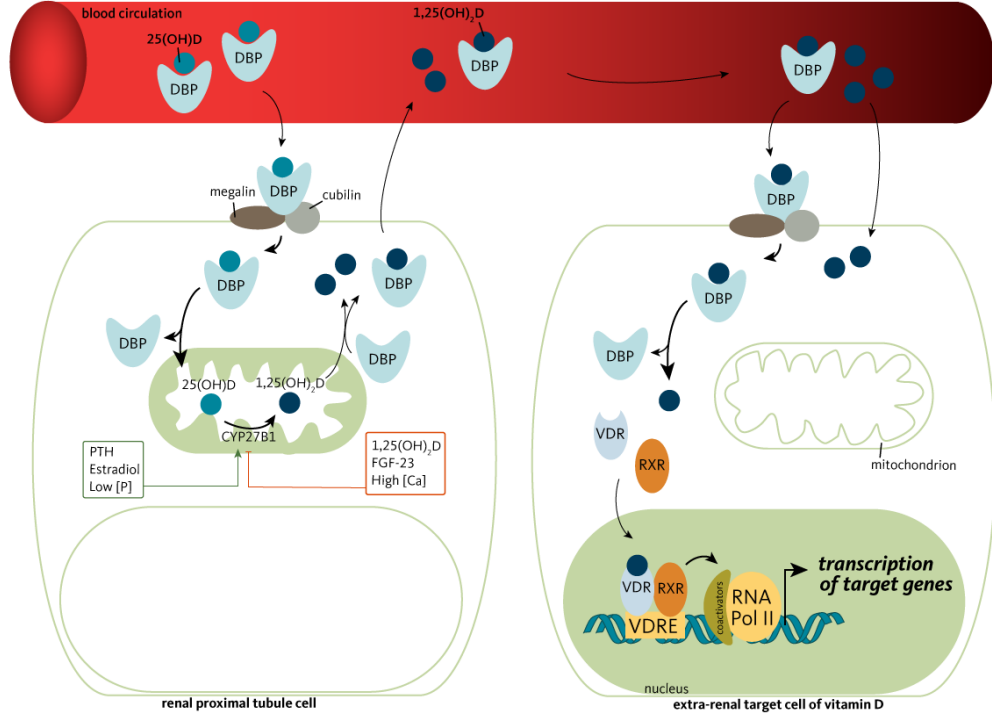
1.1.5. D Vitamininin Etki Mekanizması

D vitamininin etkisi, duyarlı olan hücrelerdeki VDR (vitamin D reseptörü) aracılığıyla olmaktadır (31). Aktif D vitamini reseptör düzeyinde iki şekilde etki göstermektedir. İlki genomik etki adı verilen, D vitamininin nükleer VDR üzerinden gen transkripsiyonunu etkileyerek meydana getirdiği etkidir. Bu etki saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Oluşan bu geç etkili genomik etkide, 1,25(OH)₂D'nin hücre içine girerek VDR ile birleşip kompleks bir yapı haline gelir. Daha sonra da retinoik asit X-reseptörü (RXR)'nü de yanlarına alarak 1,25(OH)₂D-VDR-RXR üçlü kompleksini oluştururlar. Oluşan üçlü yapı; belirli deoksiribonükleik asit (DNA) bölgelerine bağlanarak, bazı genlerin (kalsiyum bağlayan protein, osteokalsin, 24-hidroksilaz) transkripte olmasını sağlarken, bazı genlerin ise (İnterlökin (IL) 2, IL 12, enflamatuar genler) transkripsiyonunu azaltabilmektedir (32, 33).

Bir diğer etki mekanizması ise oldukça hızlı bir sürede oluşan, non-genomik etkidir. Hücre membranındaki VDR üzerinden Ca, klorür (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yollarını (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz) aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu yol en fazla monositlerde olmak üzere, kardiyak ve bağırsak hücrelerinde bulunmaktadır (3).

Vücut için oluşturulan D vitaminleri, yeterli düzeyin üzerine çıktığında ise inaktive edilerek idrarla atılmaktadırlar. Vitamin D'nin inaktivasyon mekanizması 24 hidroksilaz enzimi ile gerçekleşmektedir. 24,25(OH)₂D, kalsitroik aside dönüştürülüp idrarla vücuttan atılır. Vücut, üretilen D vitamini için bu yolla azaltım yapabilirken, dışarıdan fazla miktarda alınan D vitamini durumunda ise bu inaktivasyon mekanizmasının yetersizliği neticesinde D vitamini intoksikasyonu meydana gelmektedir. Plazmadaki fazla miktardaki D3 vitamini yağ dokusunda depo edilir. Depo haldeki D vitamininin yarı ömrü

80 gün kadardır (34, 35). D vitamininin etki mekanizması şekil-5'te gösterilmiştir (21).



Şekil-5: D vitamininin etki mekanizması (21).

1.1.6. D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi

D vitamini metabolizmasının düzenlenmesi birtakım kontrol mekanizmaları tarafından sağlanmaktadır. Bu kontrol mekanizmaları;

25 hidroksilasyon kontrolü: D vitamininin organizmaya giriş miktarı arttıkça, feed-back mekanizması olarak karaciğerde 25 hidroksilasyon enziminin hızı azalmaktadır. Bu feed-back mekanizmasına rağmen aşırı doz D vitamini alımı durumunda D vitamini zehirlenmelerinin önüne geçilememektedir.

1- α -hidroksilasyon kontrolü: Aktivitesi böbrekte düzenlenmekte olup; PTH, Ca, P tarafından kontrol edilmektedir. 1- α -hidroksilaz enzimini hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve D vitamini inhibe ederken; hipokalsemi, hipofosfatemi ve hiperparatiroidi aktive eder.

24 hidroksilasyon kontrolü: Serumdaki PTH, Ca, P düzeyleri normal sınırlarda olduğu zaman 24 alfa hidroksilaz enzimi devreye girerek 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D inaktif forma dönüşür. Ayrıca 1,25(OH)₂D sentezi azaldığında 24 hidroksilaz enzim aktivitesi azalırken, 1- α -hidroksilaz enzim aktivitesi artmaktadır (36).

1,25(OH)₂D'nin sentezi üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olan faktörler tablo-2'de görülmektedir (36).

Tablo-2: D vitamini sentezini etkileyen faktörler (36).

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

1,25(OH)₂D: 1,25 hidroksi vitamin D, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor.

1.1.7. Vitamin D Reseptörleri (VDR)

VDR steroid reseptör ailesinin bir üyesi olup, 12q13-14 kromozomda lokalize 427 amino asitten oluşan bir proteindir. 1,25(OH)₂D'nin etkilerini gösterebilmesi için nükleer VDR'yi aktive etmesi gereklidir. Bu reseptörler hipofiz, paratiroid bezleri, overler, meme, timus, deri, mide, pankreas, böbrek ve periferik lökositler gibi birçok dokuda tanımlanmıştır (37).

1.1.7.1 VDR Gen Polimorfizmi

Populasyonun en az %1'inde görülen genetik varyasyona polimorfizm denir. Son çalışmalar, VDR geninde 25'ten fazla polimorfizm olduğunu ve bunların birtakım hastalıklara yol açtığını göstermektedir. Önemli defektlere yol açarak Ca metabolizması, hücre çoğalması, bağışıklık fonksiyonları gibi birçok önemli metabolik yolu etkileyebilmektedir. DNA'nın 3' ucundaki değişiklikler protein translasyonunu ve mRNA stabilitesini

etkilerken, 5' ucundaki değişiklikler mRNA ekspresyonunu etkilemektedir (38).

1.1.8. D Vitamininin Etkileri

1.1.8.1. Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Metabolizmasına Etkileri

Kemik dokusu aktif bir metabolik sürece sahiptir. Yeni kemik yapımı ve hasarlanmış kemik dokusunun yeniden yapımı için Ca ve P'ye ihtiyaç vardır. 1,25(OH)₂D'nin asıl ve en önemli etkisi normokalsemiyi sağlamak ve hipofosfatemiyi önleyerek kemik sağlığını sürdürmektir. Aynı zamanda D vitamini, osteoblast ve osteoklastik serinin farklılaşmasında da etkilidir (39).

Ca, hem enerjiye bağımlı olan aktif bir hücre içi yolla hem de pasif bir parasellüler yolla bağırsak mukozasından emilir. D vitamini varlığında aktif transport ile diyetle alınan Ca'nın %30-40'ı, P'nin %80'i; D vitamini eksikliğinde ise pasif difüzyon ile Ca'nın %10-15'i, P'nin %60'ı emilmektedir (40).

Vücuttaki Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Bağırsaklardan Ca emiliminin yeterli olduğu durumlarda, 1,25(OH)₂D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken, kemik mineralizasyonu da devam etmektedir. Bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda veya 25(OH)D vitamini düzeyi düşüklüğünde, PTH düzeyi artmakta ve 1- α -hidroksilaz enzimi aktive edilerek 1,25(OH)₂D düzeyi yükselmektedir. Bu durum ise, D vitamininin kemiklerden Ca metabolize edici etkisini ortaya çıkarmaktadır (41, 42).

1.1.9. D Vitamini Düzeyi ile İlişkili Parametreler

1.1.9.1. Parathormon

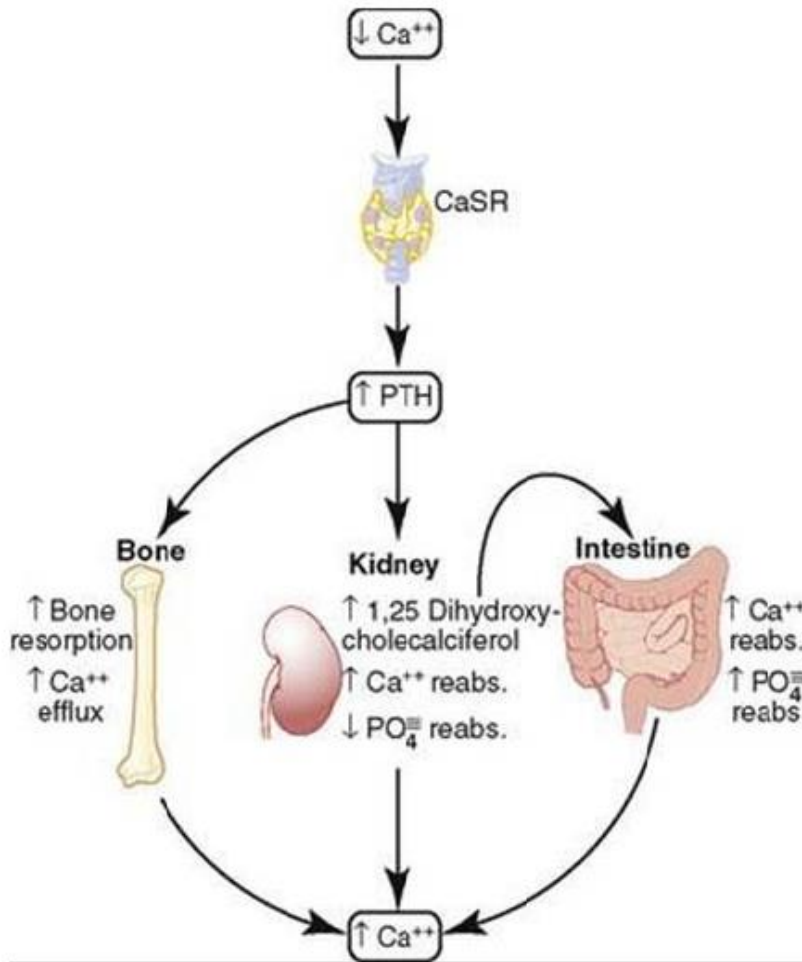
Paratiroid bezleri, embriyonel hayatta 3. ve 4. faringeal keseciklerden gelişmekte olup; PTH, paratiroid bezlerden salgılanan ve 84 amino asitten oluşan bir polipeptittir. Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip olan PTH'nin serumdaki normal konsantrasyonu 15-65 pikogram/mililitre (pg/mL)'dir. Başlıca etkilerini kemik ve böbrek üzerinde gösterir (43).

PTH'nin başlıca görevi, ekstrasellüler sıvıda Ca konsantrasyonunu normal seviyede tutmaktır. Hiperkalsemi, PTH sekresyonunu baskımlarken; hipokalsemi, PTH sentez ve salınımını uyandır. Sekresyonu etkileyen diğer

uyarıcılar ise magnezyum (Mg) ve katekolaminlerdir. Hipomagnezemi PTH sekresyonunu uyarırken, uzun süreli Mg düşüklüğünde PTH salınımı azalmaktadır. Hipermagnezemi ise PTH sentezini inhibe eder (44).

1.1.9.2. Kalsiyum

Ca, çok sayıda biyolojik fonksiyona sahip olan temel bir element olup, en önemli fonksiyonu iskelet mineralizasyonudur. Vücuttaki Ca'nın yaklaşık %99'u kemiklerde kalsiyum-fosfat kompleksi şeklinde bulunmaktadır. Kemiklere mekanik destek sağlamakta olup, kalsiyum deposu olarak görev yaparlar. Kalan kısım ise vasküler alanda, hücre dışı sıvılarda, kaslarda ve diğer dokularda bulunmakta olup; kas kasılması, vasküler kasılma ve vazodilatasyon, sinir iletimi, hücre içi ve hücre dışı sinyalleşmeye aracılık etmekten sorumludur (45). Ca metabolizması şekil-6'da gösterilmiştir (46).



Şekil-6: Kalsiyum metabolizması (46).

Serum Ca düzeyi belirli sınırlarda tutulmakta olup, ihtiyaç durumlarında çeşitli dokular ve sıvılar arasında miktarı değişmektedir. Vücutta var olan bir sistemik asidoz durumunda serum albümine bağlı Ca düzeyi düşüp, serum Ca düzeyi artarken; alkaloz durumunda ise bu metabolizmanın tersi olarak serum Ca düzeyi düşmektedir (47).

Ca'nın ana besin kaynakları süt ve süt ürünleri olup, alınan besin kaynağına göre Ca içeriği değişmektedir. Günlük Ca ihtiyacı hayatın çeşitli dönemlerinde değişkenlik göstermektedir. Amerikan Beslenme Komitesi'nin raporlarına göre günlük Ca gereksinimi miligram (mg)/gün olarak tablo-3'te belirtilmiştir (48).

Tablo-3: Yaş gruplarına göre önerilen günlük alınması gereken kalsiyum miktarı (mg/gün) (48).

Yaş	Kalsiyum(mg/gün)
0 - 6 ay	210
7 - 12 ay	270
1 - 3 yaş	500
4 - 8 yaş	800
9 - 18 yaş	1300

mg: miligram.

Diyetle alınan Ca, değişen oranlarda barsaklardan emilir. Bu oran; yaş, tüketim alışkanlığı, vücudun D vitamini durumu, homeostatik sistemlerinin çalışma durumu ve gıdalardaki Ca içeriğinden etkilenmektedir. Genel olarak total Ca konsantrasyonları tablo-4'te gösterilmiştir (49).

Tablo-4: Normal serum plazma kalsiyum değerleri (49).

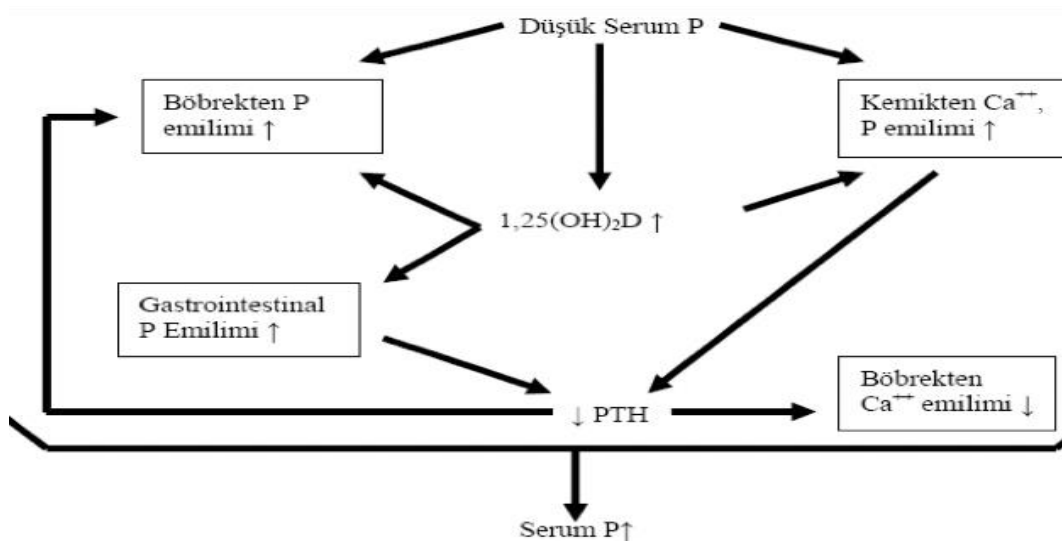
Yetişkinler:	8,8 – 10,6 mg/dl (2,20 – 2,65 mmol/L)
0-10 gün	7,6 – 10,4 mg/dl (1,90 – 2,60 mmol/L)
10 gün – 24 ay	9,0 – 11,0 mg/dl (2,25 – 2,75 mmol/L)
2 – 12 yaş	8,8 – 10,8 mg/dl (2,20 – 2,70 mmol/L)

mg: miligram, dL: desilitre, mmol: milimol, L: litre.

1.1.9.3. Fosfor

P, hücre metabolizmasında, asit baz dengesinde ve kemik formasyonunda önemli rol oynayan bir elementtir. Vücutta bulunan P'nin yaklaşık %85'i hidroksiapatit şeklinde bulunurken, %15 kadarı ise hücre içi ve hücre dışı ortamlarda bulunmaktadır.

Metabolizmasındaki en önemli etken böbrekler olup; plazma P düzeyindeki düşüşler, renal kalsitriol sentezini artırarak bağırsaklardan P reabsorpsiyonunu artırır. PTH, büyüme hormonu, fibroblast growth faktör, dopamin, solunumsal asidoz, diüretikler, mannitol gibi etkenler P atılımını artırırken; D vitamini, diyetle az P alımı, serotonin, katekolaminler, solunumsal alkaloz gibi faktörler ise P atılımını azaltır (50). P metabolizması şekil-7; yaşa göre serum P değerleri tablo-5'te gösterilmiştir (51).



Şekil-7: Fosfor metabolizması (51).

Tablo-5: Yaşa göre serum fosfor değerleri (51).

Yaş	Serum fosfor değeri (mg/dL)
Yenidoğan dönemi	4,3 - 9,4 mg/dL
1- 5 ay	4,8 - 8,1 mg/dL
6- 24 ay	4,0 - 6,8 mg/dL
2-3 yaş	3,6 - 6,5 mg/dL
Prepubertal çocuk	3,6 - 5,6 mg/dL
Puberte	3,3 - 6,0 mg/dL
Puberte sonrası	2,5 - 4,3 mg/dL

mg: miligram, dL: desilitre.

1.1.9.4. Alkalen Fosfataz (ALP)

Fosfat esterlerini alkali bir ortamda hidrolize ederek organik ve inorganik fosfat üreten hücre zarı metaloenzimidir. ALP'nin kemik mineralizasyonundaki en önemli görevi inorganik pirofosfatı hidrolize ederek inorganik fosfat oluşturmaktır. Oluşan inorganik fosfat ile pirofosfat arasındaki denge ise kemik mineralizasyonunda önemlidir (52).

ALP esas olarak kemik, karaciğer, bağırsaklar, böbreğin proksimal kıvrımlı tübüllerinde bulunmaktadır. Bu dokulardan salınan ALP kanda ölçülen toplam miktarı oluşturur. Serum düzeyi yaşla ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Sağlıklı çocuklarda ve süt çocukluğu döneminde yüksek iken, daha sonraki dönemlerde yaşla paralel olarak değişkenlik gösterir. Ayrıca cinsiyet, malnutrisyon, rikets, ek doz vitamin almak ya da altta yatan sekonder bir hastalığa bağlı olarak da değişkenlik göstermektedir. Puberte döneminde serumda bulunan ALP, normal düzeyin iki-üç katı kadar artmakta olup (Tablo-6); en büyük artışı riketste olmaktadır. Bunun sebebi demineralize kıkırdak ve osteoid dokuda yapım artışına bağlı, osteoblastik hücrelerdeki artışından kaynaklanmaktadır (52, 53).

Tablo-6: Serum alkale fosfataz referans aralıkları (52).

Serum Alkale Fosfataz Referans Aralıkları	
Prematürite	105 -550 IU/L
0-7 gün	95-380 IU/L
7- 1 ay	100-360 IU/L
1-3 ay	115-460 IU/L
4-6 ay	110-350 IU/L
7-12 ay	95-350 IU/L
4-12 yaş	80-350 IU/L
1-3 yaş	90-350 IU/L
4-12 yaş	80-350 IU/L

IU: internasyonel ünite, L: Litre.

1.1.10. D Vitamininin Organizmaya Etkileri

1.1.10.1. İntrauterin Dönemde D Vitamininin Etkileri

Annede bulunan 1,25(OH)₂D transplasental olarak fetüse geçmezken, 25(OH)D özellikle 3. trimesterde plasentadan geçerek fetal vitamin D depolarını oluşturur (54).

Gebelik sırasında, gebelik öncesi değerlere göre 1,25(OH)₂D düzeyinin %150-200 oranında arttığı ve bu artıştan 1- α -hidroksilaz enzim aktivite artışının sorumlu olduğu bildirilmiştir. Annedeki 1,25(OH)₂D, gebeliğin devamının sağlanmasında önemli olan implantasyon sonrası immüntoleransta rol almaktadır (55).

1.1.10.2. Yenidoğan Döneminde D Vitamininin Etkileri

Annede bulunan D vitamini eksikliğinin, yenidoğan döneminde görülen en erken ve önemli bulgusu hipokalsemidir. Perinatal dönemdeki annelere D vitamini desteği verilmesi ile yenidoğan hipokalsemi sıklığının azaldığı bilinmektedir (56).

1.1.10.3. D Vitamininin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamininin immünmodulator, antiinflamatuvar ve antineoplastik özellikleri olduğu da

saptanmıştır. 1,25(OH)₂D vitamini direk veya indirek olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptoz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir (57).

Vasküler düz kas, endotel, kalp kası, kolon, bağışıklık hücreleri, pankreas, hipokampus, prostat, meme, gonadlar ve cilt gibi pek çok hedef organ üzerinde 1,25(OH)₂D vitaminine yanıt vermekte olan VDR bulunmaktadır. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda D vitamini ile tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus (DM), kolorektal, meme ve prostat kanserleri, multipl skleroz, psöriyazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyi düşük olan bireylerde otoimmün hastalıklar, osteoartrit, romatoid artrit, multiple skleroz, DM sıklığı artmış olup; D vitamini yetersizliğinde şizofreni ve depresyon insidansında artış gözlemlenmiştir (3).

Artmış 1,25(OH)₂D üretimi ise, katalisidin peptidinin artmasına neden olarak mikobakteriyum tuberkülozis ve diğer enfeksiyöz ajanlara karşı koruma sağlamaktadır (58).

1.1.10.4. D Vitamini ve İmmün Sistem

1,25(OH)₂D, VDR ile bağlanması sonucunda immünmodülasyon etki sağlamaktadır. VDR, kemik iliği ve timüs gibi primer lenfoid dokuların yanında; B lenfositler, T lenfositler, nötrofiller ve makrofajlarda da yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. 1,25(OH)₂D, makrofaj ve dendritik hücrelerin yapısını da değiştirmekte olup; IL 12 salgılanmasını engellemektedir. Böylelikle bu hücrelerin antijen sunma kapasiteleri baskılanmaktadır. Aynı zamanda D vitamini B hücrelerinin antikör üretimini de azaltmaktadır (59).

1.1.10.5. Hücre Proliferasyonu ve Antineoplastik Etkileri

Aktif D vitamini malign hücrelerin proliferasyonunu engellemekte ve diferansiyasyonunu indüklemektedir. Antitümör aktivite için ileri sürülen mekanizmalar arasında D vitamininin antiproliferatif ve apoptotik etkileri, hücre siklusu durdurulması, p27'nin indüksiyonu, p73, p38, mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) ekspresyonu ve kaspazların yıkılması bulunur. Ayrıca proteazlar üzerine etki ederek metastazları önleyici etki de gösterir (57).

1.1.10.6. D Vitamininin Diyabetle İlişkisi

1,25(OH)₂D'nin pankreas beta hücresinin fonksiyonunu iyileştirdiği, hedef hücrelerde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı, beta hücresini zararlı immün hasarlardan koruduğu konusunda çeşitli gözlemler mevcuttur (60).

Takiishi ve ark.'ları (61) üç haftadan 35 haftaya kadar, D3 vitamini ile zenginleştirilmiş (800 IU/gün) besinlerle beslenen farelerin, diyabet gelişiminde önemli bir azalma sergilediğini göstermiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda, yaşamın ilk yılında D vitamininden zengin beslenen ve günlük 2.000 IU kadar D vitamini desteği verilen süt çocuklarında Tip 1 DM gelişme riskinde önemli azalma gösterilmiştir (62).

1.1.10.7. D Vitamini ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Vitamin D, RAAS'ın regülasyonunu sağlamakta olup vitamin D eksikliğinde, düz kas ve sol ventrikül hücrelerinde hipertrofi meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda VDR ve 1- α -hidroksilaz eksikliği bulunan normal Ca düzeyine sahip farelerde artmış kontraktilite ile bozulmuş sistolik fonksiyonlara bağlı miyokard hipertrofisi ve artmış RAAS aktivasyonu gösterilmiştir (63).

Yaşları 12-19 arasında olan adölesanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, serum 25(OH)D düzeyinin <20 ng/ml'in altına indiğinde koroner arter hastalıklarında riskin arttığı, D vitamini tedavisi ile de kardiyovasküler mortalite riskinin azaldığı gösterilmiştir (64).

1.1.10.8. D Vitamininin Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

D vitamininin merkezi sinir sisteminde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, nörotransmisyonu ve nöroplastisitede farklı rollere sahip olduğu ve nöroprotektif etki gösterdiği saptanmıştır. 1,25(OH)₂D'nin nöron büyüme faktörü üretimini artırdığı saptanmış, buna göre D vitamininin kortikal beyin dokusu gelişimi için oldukça önemli olduğu sonucuna varılmış olup, nörosteroid olarak sınıflandırılmıştır (65).

Yapılan çalışmalarda 25(OH)D vitamini düzeyi düşük adolesanlarda yüksek multiple skleroz insidansı saptanmış olup; D vitamininin multiple skleroza yol açan ve onu devam ettiren hastalık süreciyle ilişkili olduğu öne

sürülmektedir (66). Kimball ve ark.'ları (67) tarafından yapılan bir çalışmada ise; 12 hastaya, 28 hafta boyunca 28.000-280.000 IU/hafta'ya ulaşan D vitamini uygulanması sonucunda Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde bulunan kontrast tutan lezyon sayısının azaldığı gösterilmiştir.

1.1.10.9. D Vitamini ve Kas Hastalıkları

Serum D vitamini düzeyinin 12 ng/ml'nin altında bulunmasının özellikle proksimal kaslarda olan myopati ve ağrıya sebep olduğu; D vitamininin replasmanı ile bu semptomların düzeldiği bildirilmiştir. En iyi kas fonksiyonları için gerekli D vitamin düzeyinin 40 ng/ml'den fazla olması gerektiği vurgulanmaktadır (3).

1.1.10.10. D Vitamini ve Cilt Hastalıkları

25(OH)D eksikliğinin en sık eşlik ettiği dermatolojik hastalıklardan birisi psoriasis olmakla birlikte; inflamatuvar deri hastalıklarından atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, ürtiker, pemfigus vulgaris gibi hastalıklar da görülebilmektedir (68).

Aktif D vitamini, psoriasis, vitiligo ve morfea tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. T hücreleri üzerinden enflamasyonu önleyici ve keratinositlerde proliferasyonu inhibe edici etkisinden dolayı psoriasis tedavisinde kullanılırken; VDR bulunan melanositlerin proliferasyonunu ve melanin sentezini uyarmasından dolayı vitiligo tedavisinde de kullanılmaktadır (69).

1.1.10.11. D Vitamini ve Enfeksiyon Hastalıkları

Makrofajlarda doğal olarak üretilen aktif D vitamini; T lenfositlerinden bazı sitokinleri, B lenfositlerinden immunoglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonun kontrol edilmesine ve mikroorganizmaların öldürülmesine yardımcı olmaktadır (70).

Yapılan çalışmalarda, çocuklarda düşük D vitamini ile alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. D vitamini seviyesinin <10 ng/ml den az olan çocuklarda ASYE sıklığının diğer çocuklara oranla yaklaşık olarak 11 kat arttığı; tüberküloz başta olmak üzere pnömokok, meningokok, streptokok gibi bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (70).

1.1.10.12. D Vitamininin Diğer Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini ile menstrüel siklus, in-vitro fertilizasyon başarısı, serum testosteron düzeyleri gibi genitoüriner sistemle arasındaki ilişki de gösterilmektedir. Serum D vitamini düzeyi düşük olan kadınlarda menstrüel semptomların daha şiddetli olduğu, vajinal enfeksiyon sıklığının arttığı; D vitamini düzeyi düşük erkeklerde serum testosteron düzeylerinin ve fertilitenin düşük olduğu ve tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (71).

1.1.11. D Vitamini Düzeyleri

D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 25(OH)D vitamini ve 1,25(OH)₂D vitamini olmak üzere iki test kullanılmaktadır. 25(OH)D vitamininin yarı ömrü yaklaşık 3 hafta olup kandaki düzeyi daha stabildir. Diyetten ya da yaşam şeklinden direk olarak etkilenmez. Böylelikle vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. 1,25(OH)₂D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3-4 saat gibi oldukça kısa bir süredir. Bu nedenle aktif formu 1,25(OH)₂D olmasına rağmen D vitamini eksikliklerini değerlendirmede en iyi parametre kanda 25(OH)D ölçümüdür (72).

Serum 25(OH)D düzeyi antikonvülzan ilaçlar, tiroid hormonları, kolestiramin, orlistat gibi ilaçlarla azalırken; 1,25(OH)₂D düzeyi direkt olarak kalsiyum, fosfor düzeyi ve immobiliteden etkilenir.

Eksiklik durumlarında 1,25(OH)₂D seviyesi normal, hatta yüksek olabilir. Bunun sebebi endokrin sistem tarafından sıkı kontrol edilmesidir. Kronik böbrek yetmezliği, hipofosfatamik rikets veya vitamin D bağımlı rikets tip 1 gibi böbrekte 1- α -hidroksilasyon bozukluğunu düşündürecek bulgular olması durumunda aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D düzeyi ölçülmelidir (73). 25(OH)D düzeyini ölçmek için kullanılan test hem D2 hem de D3 düzeyini ölçme kapasitesinde olmalıdır. Günümüzde D vitamini ölçümleri; High Performance Liquid Chromatography (HPLC), Radyoimmünassay (RIA), Mass Spektrometre (MS), Likit Kromatografi-Kütle Spektrometre (LC-MSMS) ve Kemiluminesans İmmunoassay (CL) gibi çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir (74).

İlk olarak 1971'de kullanılan ölçüm, protein bağlama yöntemi olup, DBP'nin bağlayıcı rolü kullanılmıştır. DBP'nin 25(OH)D2 ile 25(OH)D3'ü eşit olarak tanınması yöntemin avantajı olup; diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamı ve 10 gün gibi uzun inkübasyon süresinin olması yöntemin kısıtlılığıdır. Son zamanlarda silisik asit kromatografisinin kullanıldığı kompetitif protein bağlama yöntemi geliştirilerek inkübasyon süresi 1 saate düşürülmüştür (75).

HPLC 1977'de geliştirilmiş olup, UV absorsiyon yolu ile ölçüm yapılmaktadır. İnterferans veren lipidleri ve vitamin D metabolitlerini ayırıştırması, geniş bir ölçüm aralığına sahip olması, 25(OH)D2 ve 25(OH)D3'ü ayrı ayrı ölçebilmesi en önemli avantajları olup; iyi bir donanım ve deneyim gerektirmesi, ekipman maliyeti ve test sonuçlanma süresinin uzun olması dezavantajları arasındadır (74).

25(OH)D'ye karşı monoklonal antikörlerin kullanıldığı RIA ölçümü 1985'te geliştirilmiştir. Uygulaması kolay, hızlı ve sonuçları HPLC ile koreledir. Vitamin D2 ve D3'ü eşit oranda tanımakla beraber diğer polar vitamin D metabolitlerini de kapsamaktadır. Bu durum, ölçümlerin %10-20 daha yüksek verilmesine neden olmaktadır (75).

MS yöntemi, 25(OH)D2 ve 25(OH)D3 vitaminlerinin serum veya plazmada kantitatif olarak ölçülmesine dayanır. HPLC ve LC-MSMS, yüksek hassasiyeti ve güvenilirliği, analiz süresinin kısa olması nedeniyle kullanılan testler içerisinde altın standart olan testlerdir (75).

Son yıllarda CL de kullanılmaya başlanmıştır. Bazı maddelerin kimyasal tepkimeden sağlanan enerji ile uyarılmasıyla luminesans özelliği göstermesinden yararlanan immünokimyasal ölçüm tekniğidir. En önemli avantajı otomatize sistemlerde kullanılabilmesidir (74).

Kanda 25(OH)D vitamini düzeylerinde yaygın olarak kullanılan birim ng/mL'dir. 2,5 ile çarpılması, bir diğer birim olan nmol/L düzeyini vermektedir (72).

Optimal D vitamini düzeyi için net bir bilgi yoktur. Kalsiyum ve parathormon arasındaki ilişkiler nedeniyle, normal D vitamini düzeyi olarak kabul edilen değer, PTH düzeyinde plato oluşturan 25(OH)D vitamini

konsantrasyonlarıdır. Yapılan birçok çalışmaya göre, PTH düzeyinde plato oluşturan 25(OH)D vitamini düzeyinin 30 ng/mL olduğu görülmüştür (76).

1.1.12. D Vitamini Tedavisi

Gebelik süresince annenin yeterli D vitamini desteği alması gerekmektedir. Böylelikle annenin kemik sağlığı korunarak bebeğin yeterli D vitamini deposu ile doğması sağlanmaktadır. Ülkemizde 2011 yılında perinatal dönemdeki annelere yönelik 'D vitamini destek programı uygulaması' projesi başlatılarak doğumdan önce 6 ay, doğumdan sonra 6 ay olmak üzere toplam 12 ay süresince günlük 1.200 IU D vitamini desteği verilmeye başlanmıştır (77).

D vitamini düzeyi normal olan annelerin sütündeki D vitamini düzeyinin düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle D vitamini desteği konusunda 2005 yılında 'D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının geliştirilmesi' projesi başlatılarak 0-12 ay grubundaki tüm bebeklere ücretsiz olarak 400 IU D vitamini desteği sağlanmaktadır (7).

Amerikan Endokrin Topluluğu, kemik sağlığını güçlendirmek için süt çocuklarına 400 IU/gün, çocuklar ve adolesanlar için 600 IU/gün D vitamini önermektedir. Yeterli güneşlenme sağlanamazsa çocuklar ve erişkinlerin günlük ihtiyacı 800-1000 IU/güne kadar çıkmaktadır (78).

Antikonvülzan ilaçlar, glukokortikoidler, anti-HIV tedavisi, antifungaller gibi D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçları kullanan hastalar ile obez ve malabsorpsiyonu bulunan çocuklarda D vitamini gereksinimini karşılamak için yaş gruplarına göre en az iki ile üç kat daha fazla D vitamini verilmesi önerilmektedir (79).

D vitamini eksikliği olan çocuklar etkili şekilde tedavi edilmelidir. En az 6 hafta boyunca günde 2.000 IU veya 6 hafta boyunca haftada bir 50.000 IU D vitamini tedavisi verilmesi, ardından D vitamini düzeyi normal düzeye gelince günde 400-1.000 IU devam edilmesi önerilmektedir (79). Alternatif olarak her 3 ayda bir 100.000 IU D vitamini verilmesi 25(OH)D düzeyinin 20 ng/mL üzerinde olmasını sağlar ve kırık riskini azaltır (2). Stoss tedavisi ise 150.000-300.000 IU dozundaki D vitaminin tek doz veya 24 saat içinde 2-6 doza bölünerek verilmesini içermektedir. Stoss tedavisi nefrokalsinozis ve D

vitamini intoksikasyonu riski nedeniyle tercih edilmemektedir (80). Tablo-7’de günlük önerilen D vitamini miktarları gösterilmiştir (78).

Tablo-7: Yaş gruplarına göre D vitamini için referans değerler (miktar/gün) (78).

Yaş grupları	AI	EAR	RDA	UL
İnfant				
0-6 ay	400 IU	-	-	1000 IU
6-12 ay	400 IU	-	-	1500 IU
Çocuk				
1-3 yaş	-	400 IU	600 IU	2500 IU
4-8 yaş	-	400 IU	600 IU	3000 IU
Erkek				
9-13 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
51-70 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
>70 yaş	-	400 IU	800 IU	4000 IU
Kadın				
9-13 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
51-70 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
>70 yaş	-	400 IU	800 IU	4000 IU
Hamilelik				
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
Emzirme				
14-18 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
19-30 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU
31-50 yaş	-	400 IU	600 IU	4000 IU

IU: İnternasyonal ünite, AI: yeterli alım, EAR: Tahmini ortalama ihtiyaç, RDA: Tavsiye edilen günlük miktar, UL: Tolere edilebilen üst tüketim seviyesi

D vitamini tedavisi başlanan hastalarda; stoss tedavisinde 48-72 saat sonra Ca düzeyi yükselirken, düşük doz uzun süreli tedavilerde 6-10 gün sonra serum Ca düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle stoss tedavisi başlandıysa 1-2 hafta sonra, düşük dozda uzun süreli tedavi başlandıysa yaklaşık 1 ay sonra serum Ca ve P düzeyleri ölçülmelidir.

Radyolojik bulguları olan hastalarda; stoss tedavisinde 2 haftada, düşük doz uzun süreli tedavilerde ise 4 haftada radyolojik düzelmenin olduğu görülmüştür. Ancak bu bulguların tamamen düzelmesi ve ALP'nin tamamen normale dönmesi için 3-6 ay gibi bir zaman gerekir. 25(OH)D ve PTH düzeyleri ise 1-2 ay içinde normal seviyeye ulaşmaktadır.

D vitamini tedavisi başlangıcından 3 ay sonra Ca, P, ALP, 25(OH)D vitamini ve PTH kontrolü, radyolojik bulgu varsa röntgen kontrolü uygundur. Serum düzeyi normale gelene kadar, 3 aylık periyotlarda 25(OH)D düzeyi; 6 aylık periyotlarla PTH düzeyi tekrarlanmalıdır. Sonrasında ise 25(OH)D yıllık olarak izlenebilir (81).

1.1.13. D Hipervitaminozu

Ülkemizde sık görülen vitamin eksiklikleri giderek daha çok tanınmakta ve vitamin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin alım fazlalığının bulunması, D vitamini içeren takviyelere gıda mağazalarında veya internette kolay ulaşılması, Doğu-Güneydoğu ve Karadeniz bölgelerinde D vitamini yetersizliği nedeniyle edinilen bilgi eksikliği veya gereksiz D vitamini kullanımı yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır.

Sağlık personelinin rikets tanısı olmadan yüksek doz D vitamini önermesi, önerilen idame dozunun yanlış anlaşılması, ailelerin 'erken diş çıkması', 'erken yürüme' gibi istekleri nedeniyle uygunsuz ve yüksek dozda D vitamini vermesi hipervitaminoz durumunu oluşturmaktadır (82).

Aralıklı yüksek doz D vitamini kullanımı, D hipervitaminozu riski taşır. Hiçbir yan etkiye yol açmayacak en yüksek günlük D vitamini dozunun ne olduğuna ilişkin çalışmalara gereksinim olmakla beraber, 2.000 IU ve altındaki günlük D vitamini alımının D hipervitaminozuna yol açacağına ilişkin kanıt yoktur (83). 2011 yılında Amerikan Tıp Enstitüsü, D vitamininin üst

limitlerini 0-1 yaş için 1.000 IU/gün, 1-3 yaş arası 2.500 IU/gün, 3-8 yaş arası 3.000 IU/gün, 9 yaş ve üstü için 4.000 IU/gün olarak belirtmiştir (84).

D2 ve D3 vitamini toksisite riski yönünden benzer özelliklere sahiptir. D2 vitamini ABD'de kullanılırken, Avrupa ve ülkemizde Vitamin D3 tercih edilmektedir. Her ikisinin de yarı ömrü 20 günle birkaç ay arasında değişmektedir. Bu nedenle bu preparatlara bağlı D hipervitaminozu 18 ay kadar uzun sürebilir (83).

Genel olarak serum 25(OH)D düzeyinin 100 ng/mL'nin üzeri D hipervitaminozu; 150 ng/mL'nin üzerinde olması D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (8).

On yıl önce Jones (85), D vitamini toksisitesinin mekanizması hakkında üç ana hipotez öne sürmüştür. Her üçü de hedef hücrelerin çekirdeğinde VDR'ye ulaşan ve abartılı gen ekspresyonuna neden olan D vitamini metabolitinin artan konsantrasyonlarını içermektedir.

1. Toksikiteye, hücre içi konsantrasyonunun artmasına yol açan aktif hormonal form olan 1,25(OH)₂D'nin artan serum konsantrasyonları aracılık eder. Bu hipotez henüz çalışma aşamasındadır. Selby ve ark.'ları (86) D vitamini toksisitesinde 1,25(OH)₂D konsantrasyon değerlerinin yükseldiğini bildirmiştir. Diğer birçok çalışma ise 1,25(OH)₂D konsantrasyonlarının normal olduğunu söylemektedir.

2. 1,25(OH)₂D; DBP için düşük afiniteye, VDR içinse yüksek afiniteye sahiptir. Bu da onu, sinyal mekanizmasına erişimi olan önemli bir ligand yapar. D hipervitaminozunda çeşitli D vitamini metabolitlerinin konsantrasyonları, özellikle 25(OH)D, belirgin şekilde artar. DBP'nin bağlanma kapasitesini doyurur ve dolayısıyla diğer D vitamini metabolitlerinin hücre çekirdeğine girmesini sağlar. Çeşitli D vitamini metabolitleri arasında daha yüksek konsantrasyonlardaki 25(OH)D (doza bağlı bir etki), VDR'ler için en güçlü afiniteye sahiptir. Bu nedenle yüksek serum konsantrasyonlarındaki belirli metabolit kendi başına transkripsiyonu uyarır.

3. D vitamini alımı, D vitamini konsantrasyonunu yükseltir ve diğer birçok D vitamini metabolitinin, özellikle 25(OH)D'nin konsantrasyonlarını artırır. D hipervitaminozunda; 25(OH)D, 24,25(OH)₂D, 25,26(OH)₂D ve 25(OH)D-26,23-lakton gibi D vitamini metabolitlerinin konsantrasyonları

önemli ölçüde artar. Anormal şekilde artan D vitamini metabolit konsantrasyonları DBP bağlama kapasitesini aşar ve serbest 1,25(OH)₂D salınımına neden olur. Son aktif metabolit, hedef hücrelere difüzyon yoluyla girer ve VDR yoluyla etki eder.

Genellikle asemptomatik hiperkalsemi ile ortaya çıkan D vitamini toksisitesi, yaygın ve önemli bir sorun teşkil etmektedir. Laboratuvar bulguları; yüksek serum Ca ve P düzeyleri, yüksek ALP, düşük PTH ve yüksek serum 25(OH)D seviyeleridir. 1,25(OH)₂D düzeyleri genellikle normaldir (87).

Çok yüksek serum 25(OH)D düzeyine rağmen hiperkalsemi gözlenmeyebilir. Ancak bu hastalarda hiperkalsiüri, yumuşak doku kalsifikasyonları, kemik ağrıları gibi subklinik yakınmalar gözlenebilir. Bunlar "subklinik intoksikasyon" olarak adlandırılmaktadır (88). 25(OH)D düzeyi toksik seviyeye geldiğinde ilk olarak idrar kalsiyumu, ardından serum kalsiyum düzeyi artar (9). D vitamininin 10.000 IU/gün şeklinde aylarca veya 600.000 IU dozunda depo şeklinde uygulandığı "stoss" tedaviler sırasında nadiren ağır D vitamini intoksikasyonu bulguları gelişirken vakaların üçte birinde asemptomatik hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gözleendiği birçok çalışmada bildirilmektedir (89).

Derideki üretim ile D vitamini toksisitesi görülmemektedir. UV B ışınları, D vitamininin ciltteki sentezini sağlarken, aynı zamanda degradasyonunu da sağlar ve sentezi maksimum ~20.000 IU/gün olacak şekilde sınırlar. Bu nedenle deride çok yüksek düzeyde D vitamini sentezi olmasına rağmen güneşlenmeye bağlı toksisite bildirilmemiştir (90).

D vitamini intoksikasyonunun temel bulguları sindirim kanalından fazla kalsiyum emilmesi sonucu ortaya çıkan hiperkalsemiye bağlıdır. Hafif hiperkalsemide serum Ca düzeyi 12 mg/dl'nin altında, orta hiperkalsemide 12-15 mg/dl arasında, ağır hiperkalsemide ise 15 mg/dl'nin üzerindedir. Bunun yanında, Cl, potasyum ve Mg düzeylerinde düşüklük; P ve bikarbonat düzeylerinde yükseklik olabileceği akılda tutulmalıdır. Aynı zamanda bu vakaların el bilek grafilerinde metastatik Ca bandı saptanmakta olduğu da unutulmamalıdır (91).

Hafif ve orta hiperkalsemi hastalar asemptomatik olabilirken, ağır hiperkalseminin ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Genellikle bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, çok su içme, iştahsızlık ve büyüme geriliği gözlemlenebilir. Ayrıca peptik ülser ve pankreatit de gastrointestinal sistemdeki etkileri arasındadır. Kardiyovasküler sistemde hipertansiyon, QT aralığında kısalma ve aritmilere neden olurken; santral sinir sisteminde hipotoni, letarji, psikoz ve komaya kadar giden durumlara yol açabilir. Ayrıca gözde band keratopati ve ciltte metastatik kalsifikasyonlar bildirilmiştir. Hiperkalsemi; böbrek tübül fonksiyonlarını bozarak poliüri, dehidratasyon, hipernatremi ve hiperkalsüriye neden olur. Hiperkalsüri ve uzun süreli olgularda medüller ekojenitede artış, hatta nefrokalsinozis görülmektedir. Renal fonksiyonların bozulması ile zamanla renal hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gelişir (91, 92). D vitamini fazlalığı sonucunda oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması tablo-8'de verilmiştir (93).

Tablo-8: D hipervitaminozu sonucunda oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması (93).

Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">- Anoreksiya, abdominal ağrı- Azalmış bağırsak hareketleri, kabızlık- Büyüme geriliği, pankreatit, peptik ülser
Üriner Sistem	<ul style="list-style-type: none">- Polidipsi, poliüri, dehidratasyon ve ateş- Hematüri, hipernatremi, hipomagnezemi, hipokalemi- Nefrolitiazis, nefrokalsinozis, distal renal tubuler asidoz- Nefrojenik diabetes insipidus, kronik intestinal nefrit- Akut ve kronik renal yetmezlik
Merkezi Sinir Sistemi	<ul style="list-style-type: none">- Hipotoni, parestezi- Derin tendon refleksinde azalma, baş ağrısı- Konvülsiyon, serebral vazospazm- Apati, letarji, uyuşukluk, koma- Psikolojik rahatsızlıklar (anksiyete, psikozis, halüsinasyon, depresyon)
Kardiyovasküler Sistem	<ul style="list-style-type: none">- Aritmi, bradikardi (QT aralığında kısalma, QRS kompleksi-PR ve ST aralığı-T aralığında uzama)- Kalp kapakçıkları, koroner arter ve myokardiyal liflerde kalsiyum birikimi- Hipertansiyon- Kardiyomiyopati- Kardiyak arrest
İskelet ve Kas Sistemi	<ul style="list-style-type: none">- Kas zayıflığı- Kemik ağrısı- Osteopeni/osteoporoz- Uzun kemiklerde kalsifikasyon- Osteopetrozis- Band keratopati
Göz	<ul style="list-style-type: none">- Konjunktival kalsifikasyon- Metastatik kalsifikasyon

D vitamini toksisitesi, iyatrojenik nefrokalsinozun önemli ancak nadir görülen nedenlerinden biri olarak görülmüştür. Hiperkalsemi renal rezorptif mekanizmayı aşırı yükleyerek tübüllerde, bazal membranlarda ve henle halkasında kalsiyum birikimine neden olur. Nefrokalsinozlu 152 çocuk ve adolesan ile yapılan retrospektif bir araştırmada, %9 vakada profilaktik D vitamini uygulamasının nefrokalsinoza neden olduğu bulunmuştur (94). Nefrokalsinozis kronik uygulama ile ilişkili görülürken, kardiyovasküler bozukluklar daha büyük olasılıkla yüksek miktarda akut D vitamini uygulaması ile ilişkilidir.

Kibar ve ark.'ları (95) olguların en sık kusma, halsizlik, ağız kuruluğu, ateş, kabızlık, iştahsızlık ve çok su içme isteği ile başvurduklarını bildirmişlerdir. D hipervitaminozlu 21 olgunun irdelendiği bir başka çalışmada ise en sık görülen klinik bulgunun kusma (%85,7) olduğu saptanmıştır. Bu klinik tablolarda tanı konulana kadar pek çok inceleme yapılmakta, dikkatli bir öykü alınmazsa vitamin D intoksikasyonu gözden kaçabilmektedir (95).

D vitamini lipofilik olduğundan ve yağ dokularında depolandığından, eksojen D vitamini kaynağının uzaklaştırılmasına rağmen toksisitenin etkileri aylarca sürebilir. 25(OH)D düzeyinin sürekli yüksek olması ince bağırsaktan Ca emilimini artırıp, kemiklerdeki kalsiyumu harekete geçirerek şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye yol açtığı bilinmektedir. Eğer hiperkalsemi saptanamaz ise, başta böbrekler olmak üzere değişik dokularda kalsifikasyonlara neden olabilmektedir (96).

D vitaminine duyarlı kişilerde daha düşük dozlarda bile D vitamini intoksikasyon bulguları ortaya çıkabilir. D vitamini 1.200 IU alındığında intoksikasyon geliştiği saptanmıştır. Bu durum intoksikasyon gelişen kişilerde D vitaminine duyarlılık olduğunu akla getirmekle birlikte asıl nedenin çevresel etmenler olabileceği düşünülmüştür (97).

1.1.13. D Hipervitaminozu Tedavisi

D hipervitaminozu tedavisindeki esas prensip, hiperkalseminin düzeltilmesi ve Ca'dan kısıtlı diyet verilmesidir. Birçok hastada D vitamininin kesilmesi bile toksisitenin geçmesi için yeterli olabilmektedir (93).

Glomerüler filtrasyon hızını ve Ca atılımını artırmak için 2.500-3.000 ml/m²'ye ulaşan rehidratasyon tedavisi gereklidir. Uygulanan ek tedaviler; Ca'nın tübüler geri emilimini engellemek ve hiperkalsiüriyi artırmak için furosemid [1-2 mg/kilogram(kg)/gün]; 1,25(OH)₂D'nin üretimini ve aktivitesini baskılayarak bağırsaklardan Ca geri emilimini azaltıcı etki gösteren kortikosteroidler (prednizolon 2 mg/kg/gün) ve kemikten Ca rezorpsiyonunu azaltan ajanlar arasında olan pamidronat, alendronat, zolendronik asit gibi bifosfonatlar ve kalsitonin sayılabilir (97).

Glukokortikoidler transsellüler aktif taşıma süreçlerini azaltarak, idrarda Ca atılımını artırmaktadır. Aynı zamanda bağırsaktaki Ca emilimini azaltarak plazma Ca seviyelerini düşürürler. Dahası, inaktif metabolitlerin sentezlenmesine yardımcı olmak için hepatik D vitamini metabolizmasını değiştirirler. Oral veya parenteral uygulanan bu tedavi ile serum Ca seviyeleri birkaç gün içinde normale dönebilmektedir. Sekonder olarak oluşabilecek osteoporoz, osteonekroz ve kas zayıflığı gibi komplikasyonlardan ötürü kronik kullanımı kısıtlıdır (98).

Kalsitonin (2- 4 IU/kg) serum Ca düzeyini en hızlı düşüren ilaçtır ancak verildikten 2 saat sonra taşiflaksi gelişebilmesi ve yalnızca birkaç gün etkili olması nedeniyle yaşamı tehdit eden hiperkalsemi durumlarında tercih edilir (99).

Bifosfonatlar, geleneksel tedavinin başarısız olmasından sonra D vitamini intoksikasyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Kemik dokusunda hidroksiapatit kristallerine bağlanarak osteoklastlar tarafından fagosite edilir. Metabolik etkileri inhibe edilerek daha fazla kemik rezorpsiyonunun önüne geçilir ve serum Ca'da hızlı bir azalma sağlanır (100). Zoledronik asit; yeni nesil, heterosiklik nitrojen içeren bir bifosfonattır ve bugüne kadar tanımlanan en güçlü kemik rezorpsiyonu inhibitörüdür. Hem pamidronat disodyum hem de zoledronik asit, çeşitli nedenlere bağlı olarak hiperkalsemili hastalarda serum ve idrardaki Ca seviyelerini hızla düşürebilir ve etkileri haftalarca sürebilir. Bu güçlü ajanlar şiddetli hipokalsemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemiye neden olabileceğinden hastalar dikkatle izlenmelidir (99). Güvenlik endişeleri nedeniyle çocuklarda birinci basamak tedavi olarak kullanılması kısıtlanmaktadır ancak yapılan çalışmalar; bifosfonat

kullanımının tedavi süresini önemli ölçüde kısalttığını, normokalsemiye daha kısa sürede ulaşıldığını ve kortikosteroidlere göre nefrokalsinozis gelişimini engelleyebildiğini göstermiştir. Geçici ateş ve orta derecede hipofosfatemi dışında yan etki saptanmayarak, çocuklarda D vitamini intoksikasyonu tedavisi için etkili ve güvenli bulunmuştur (100). Bu tedaviler ile sonuç alınamayan dirençli hiperkalsemiye, eşlik eden böbrek yetmezliği ve eşlik eden nörolojik semptomları olup dolaşımı stabil olan hastalarda hemodiyaliz düşünülmelidir (101).

Tablo-9: Vitamin D yüksekliğine bağlı hiperkalsemi için tedavi yaklaşımları (91).

Müdahale	Etkisi	Etki başlangıcı	Etki süresi
İzotonik Salin	İntravasküler volümü artırarak, üriner kalsiyum atılımını artırır.	Saatler içinde	Tedavi süresince
Loop diüretikler	Henle kulbundaki kalsiyum emilimini azaltır ve üriner kalsiyum atılımını artırır.	Saatler içinde	Tedavi süresince
Kalsitonin	Kemik rezorpsiyonunu önler ve üriner kalsiyum atılımını artırır.	4-6 saat	48 saat
Bifosfonatlar	Osteokalstlar üzerinden kemik rezorpsiyonunu önler.	24-72 saat	2-4 hafta
Kortikosteroidler	1,25(OH)D ₂ 'nin üretimini ve aktivitesini baskılar.	2-5 gün	Günler- Haftalar
Diyaliz	İntravasküler alandan kalsiyumu uzaklaştırır.	Saatler içinde	Tedavi süresince

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniklerine 1 Ocak 2009 ile 15 Kasım 2019 tarihleri arasında başvuran ve yapılan tetkiklerde D vitamini fazlalığı düşünülen 30 hasta taranmış ve 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Araştırma için Etik Kurul (2019-19 tarih ve 19 sayılı) onayı alındıktan sonra, çalışmanın verileri hasta dosyalarından ve hastane medikal bilgi sisteminden elde edilerek, retrospektif olarak yürütülmüştür. Hastaların 25(OH)D düzeyi Kemiluminesans İmmunoassay yöntemi ile Abbot Architect İ2000 SR cihazında ölçülmüştür.

1. Olgu Seçimi

1.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- a. 30 günden büyük ve 18 yaşından küçük hastalar
- b. Serum 25(OH)D düzeyinin 100 ng/mL üzerinde olması veya diğer biyokimyasal değerler ile D hipervitaminozu düşünülen hastalar
- c. Rutin poliklinik kontrolüne devam eden hastalar

1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- a. Yenidoğan döneminde bulunan ve 18 yaşından büyük olan hastalar
- b. Kontrol poliklinik kontrolleri bulunmayan hastalar

2. Veri Toplama

Hastaların mevcut dosyalarından; tanı yaşı, cinsiyet dağılımları, halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, poliüri, polidipsi gibi bulgularının olup olmadığı; laboratuvar olarak hiperkalsemi, hipomagnezemi, hiperkalsiüri gibi elektrolit patolojileri; PTH, P, ALP değerleri; elektrokardiyografide aritmi, QT kısalığı ve yapılan üriner ultrasonografide nefrokalsinozis varlığı araştırılmıştır.

3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup yaş değişkeni ortalama \pm standart sapma değerleri ile, diğer değişkenler ise medyan (minimum: maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile raporlanmıştır.

Sürekli değişkenlerin D vitamini düzeylerini ifade eden gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında Mann Whitney ve Kruskal Wallis testleri; kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Alınan doz ile D vitamini ve kalsiyum düzeyleri arasındaki ilişkileri incelemek için korelasyon analizi yapılmış olup Spearman korelasyon katsayısı (r_s) hesaplanmıştır.

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın D vitamini düzeyleri ve hastalarda bulunan semptomlar tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Hastaların D vitamini düzeyi ve semptomları.

No	Yaş	Cinsiyet	Alınan Doz (IU)	25(OH)D düzeyi (ng/ml)	Halsizlik Yorgunluk	Karın ağrısı	Kusma	Kabızlık	Poliüri Polidipsi
1	9 ay	Erkek	3.000.000	>100	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
2	5 yıl 2 ay	Kız	960.000	154	Yok	Var	Var	Var	Yok
3	5 yıl 4 ay	Erkek	600.000	>160	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
4	10 ay	Kız	600.000	193	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
5	1 yıl 1 ay	Erkek	2.400.000	795	Yok	Var	Var	Var	Var
6	4 ay	Kız	Bilinmiyor	>160	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
7	6 ay	Erkek	220.000	117	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
8	3yıl 10ay	Kız	Bilinmiyor	>160	Var	Var	Yok	Var	Yok
9	1 yıl 3 ay	Kız	600.000	>160	Yok	Yok	Var	Var	Yok
10	3 yıl 6 ay	Kız	1.500.000	>160	Yok	Var	Var	Var	Yok
11	1yıl 10 ay	Kız	3.300.000	>160	Yok	Var	Yok	Yok	Yok
12	1 yıl 8 ay	Kız	900.000	>160	Var	Yok	Var	Yok	Yok
13	1 yıl	Erkek	Bilinmiyor	149	Yok	Var	Var	Yok	Yok
14	4 yıl 9 ay	Kız	300.000	111	Yok	Yok	Yok	Var	Yok
15	6ay	Erkek	200.000	>160	Var	Yok	Var	Yok	Var
16	6ay	Kız	Bilinmiyor	149	Var	Yok	Var	Yok	Yok
17	1yıl	Erkek	300.000	>160	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
18	3 yıl 8 ay	Erkek	15.000.000	150	Yok	Yok	Yok	Yok	Var
19	2 yıl 9 ay	Erkek	8.400.000	>160	Var	Var	Var	Yok	Var
20	10 ay	Kız	600.000	>160	Yok	Yok	Yok	Yok	Var

IU: internasyonel ünite, ng: nanogram, ml: mililitre.

Bulgular incelendiğinde D hipervitaminozu ile başvuran 6 hastada (%30) halsizlik ve yorgunluk, 7 hastada (%35) karın ağrısı, 9 hastada (%45) kusma, 6 hastada (%30) kabızlık, 5 hastada ise (%25) poliüri ve polidipsi olduğu saptanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı $2,08 \pm 1,69$ yıl (minimum: 4 ay, maksimum: 5 yıl 4 ay) olarak sonuçlanmış olup; %55'i (n=11) kız, %45'i (n=9) erkektir. Hastaların cinsiyete göre dağılım verileri aşağıdaki tablo-11'de verilmiştir.

Tablo-11: Hastaların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet (n=20)	n	%
Kız	11	55,0
Erkek	9	45,0

Hastaların D vitamini düzeyleri ve laboratuvar değerleri Tablo-12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Vitamin D düzeyleri ve laboratuvar değerleri.

NO	25(OH)D düzeyi (ng/mL)	Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Magnezyum (mg/dl)	Parathormon (ng/L)	Alkalen fosfataz (U/L)	Kalsiyum /kreatinin oranı	USG'de Nefrokalsinozis
1	>100	10,8	5,0	Bilinmiyor	4,3	175	0,80	Var
2	154	10,9	4,4	2,2	23	118	Bilinmiyor	Yok
3	>160	10,1	5,8	2,0	19	208	0,26	Yok
4	193	17,0	4,3	2,1	Bilinmiyor	217	1,20	Var
5	795	17,9	2,3	1,9	0,5	72	0,70	Var
6	>160	10,5	5,5	1,9	42	264	Bilinmiyor	Bilinmiyor
7	117	9,8	5,7	2,0	15,5	32,4	Bilinmiyor	Yok
8	>160	9,5	4,8	1,7	34	153	Bilinmiyor	Yok
9	>160	10,0	5,0	2,5	16,8	152	0,01	Yok
10	>160	9,5	3,9	2,0	16,7	200	Bilinmiyor	Yok
11	>160	11,4	2,5	2,3	6,5	224	0,54	Var
12	>160	13,2	4,6	2,4	<3	99	0,80	Yok
13	149	10,2	5,8	2,2	32	168	Bilinmiyor	Bilinmiyor
14	111	9,4	4,1	Bilinmiyor	28,8	236	0,10	Yok
15	>160	17,5	4,3	1,4	<3	97	1,30	Var
16	149	9,6	5,4	2,2	17	182	Bilinmiyor	Bilinmiyor
17	>160	9,4	5,7	1,7	13	126	0,15	Yok
18	150	10,8	5,2	1,8	6,3	232	0,35	Yok
19	>160	12,7	4,7	1,6	<3	218	0,28	Yok
20	>160	11,1	5,2	Bilinmiyor	3,8	185	Bilinmiyor	Yok

ng: nanogram, ml: mililitre, mg: miligram, dL: desilitre, U: ünite, L: litre.

D vitaminine göre yapılan karşılaştırmalarda D vitamini düzeyi ≤ 150 ng/mL ve >150 ng/mL olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. D hipervitaminozu bulunan 20 hastadan 6'sının D vitamini düzeyi ≤ 150 ng/mL, 14'ünün D vitamini düzeyi >150 ng/mL olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların D vitamini düzeyine göre dağılım verileri tablo-13'te verilmiştir.

Tablo-13: D vitamini düzeyine göre dağılım verileri.

D vitamini Düzeyi (ng/mL)	n
≤ 150	6
>150	14

ng: nanogram, ml: mililitre.

D vitamini düzeyinin ≤ 150 ng/mL ve > 150 ng/mL olacak şekilde iki grup üzerinden yürütülen karşılaştırmada; medyan Ca düzeyleri 10 mg/dl ve 11 mg/dl olarak saptanmış olup, Ca düzeylerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği görülmektedir ($p=0,127$).

Referans değer olarak 10,8 mg/dl değeri alınarak Ca düzeyleri için yapılan gruplama işlemi sonucunda ise, D vitamini düzeyinin 150 ng/mL ve altında olduğu 6 hastanın 4'ünde (%66,7) Ca düzeyinin 10,8 mg/dl'den düşük; 2'sinde (%33,3) 10,8 mg/dl ve üzeri olduğu saptanmıştır. D vitamini düzeyinin 150'nin üstünde olduğu 14 hastanın 6'sında (%42,9) Ca düzeyinin 10,8 mg/dl'nin altında; 8'inde (%57,1) Ca düzeyinin 10,8 mg/dl ve üzeri olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre, Ca düzeylerinin D vitamini düzeyi için belirlenen gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,628$) (Tablo-14).

Tablo-14: D vitamini ve kalsiyum düzeyi arasındaki karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤ 150 (n=6)	> 150 (n=14)	p-değeri
Kalsiyum (mg/dl)	10 (9,40:10,8)	11 (9,40:17,90)	0,127 ^a
<10,80	4/6 (%66,70)	6/14 (%42,90)	0,628 ^c
$\geq 10,80$	2/6 (%33,30)	8/14 (%57,10)	

ng: nanogram, ml: mililitre, mg: miligram, dL: desilitre.

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi , c: Ki-Kare Testi.

P ölçümlerine yönelik karşılaştırmalar incelendiğinde; medyan P düzeyinin D vitamini ≤ 150 ng/mL grubunda (5,3 mg/dl), D vitamini > 150 ng/mL grubuna göre (4,65 mg/dl) daha yüksek olduğu görülmüştür ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,148$).

P değişkeni için referans değerini 5,5 mg/dl olarak alınması durumunda ise P düzeylerinin D vitamini düzeylerine göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,613$) (Tablo-15).

Tablo-15: D vitamini ve fosfor düzeyi arasındaki karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤150 (n=6)	>150 (n=14)	p-değeri
Fosfor (mg/dl)	5,3(4,10:5,80)	4,65 (2,30:5,80)	0,148 ^a
<5,50	4/6 (%66,70)	11/14 (%78,60)	0,613 ^e
≥5,50	2/6 (%33,30)	3/14 (%21,40)	

ng: nanogram, ml: mililitre, mg: miligram, dL: desilitre.

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, e: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi.

PTH ölçümlerine yönelik karşılaştırmalar incelendiğinde; D vitamini düzeyinin iki grup olarak belirlendiği durumda D vitamini ≤150 ng/mL ve D vitamini >150 ng/mL grupları arasında medyan PTH düzeyleri 17,3 pg/ml ve 17,5 pg/ml olarak saptanmış olup, ortalama PTH düzeylerine göre istatistiksel olarak farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,974) (Tablo-16).

Tablo-16: D vitamini ve parathormon düzeyleri arasındaki karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤150 (n=6)	>150 (n=14)	p-değeri
Parathormon (pg/ml)	17,31± 11,32	17,53± 13,01	0,974 ^f
<15	2/6 (%33,30)	7/13 (%53,80)	0,628 ^e
≥15	4/6 (%66,70)	6/13 (%46,20)	

ng: nanogram, ml: mililitre, pg: pikogram.

Veriler ortalama±standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

e: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi, f: Bağımsız Çift örneklem için t-Testi.

D vitamini düzeyinin iki grup üzerinden yürütülen karşılaştırmada, Ca x P ölçümleri karşılaştırıldığında sırasıyla 52,6 ve 53,3 olarak saptanmış olup Ca x P düzeylerinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,805).

Ca x P ölçümüne ait referans değeri olarak 55 alınarak (50) yapılan gruplama işlemi sonucunda da yine Ca x P düzeyinin D vitamini düzeyi için belirlenen gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür ($p>0,99$) (Tablo-17).

Tablo-17: D vitamini düzeyi ve kalsiyum x fosfor ölçümü arasındaki karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤150 (n=6)	>150 (n=14)	p-değeri
Kalsiyum x fosfor	52,68±7,29	53,33±12,90	0,805 ^f
<55	3/6 (%50)	7/14 (%50)	>0,99 ^e
≥55	3/6 (%50)	7/14 (%50)	

ng: nanogram, ml: mililitre.

Veriler ortalama±standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

e: Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi, f: Bağımsız Çift örneklem için t-Testi.

Ca/kreatinin (Cr) oranı karşılaştırıldığında; D vitamini ≤150 ng/mL olan grupta medyan değeri 0,41, D vitamini >150 ng/mL olan grupta ise medyan değeri 0,67 olarak saptanmış olup, iki grup arasında Ca/Cr oranına ait ölçümlerin farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,412$).

Referans olarak 0,2 değeri alınarak Ca/Cr düzeyleri için yapılan gruplama işlemi sonucunda da yine D vitamini düzeyi için belirlenen gruplar arasında farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0,618$) (Tablo-18).

Tablo-18: D vitamini düzeyi ve kalsiyum/kreatinin ölçümü arasındaki karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤150 (n=6)	>150 (n=14)	p-değeri
Kalsiyum/kreatinin	0,41 (0,10:0,80)	0,67 (0,01:1,30)	0,412 ^a
<0,2	1/3 (%33,30)	2/9 (%22,20)	0,618 ^e
≥0,2	2/3 (%66,70)	7/9 (%77,80)	

ng: nanogram, ml: mililitre.

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n (%) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, e: Fisher'in Kesin Ki-Kare Test.

Ek olarak halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, kusma, kabızlık, poliüri, polidipsi ve nefrokalsinozis gözlenme oranının D vitamini düzeyine göre farklılık gösterip göstermediğine ilişkin analizlere yer verilmiştir. Analizler sonucunda ilgili semptomların gözlenme oranlarının D vitamini düzeylerine göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo-19).

Tablo-19: D vitamini düzeyi ile bulgular arası karşılaştırma.

	D vitamini Düzeyi (ng/mL)		
	≤150 (n=6)	>150 (n=14)	p-değeri
Halsizlik-Yorgunluk	1/6 (%16,67)	5/14 (%35,70)	0,613 ^e
Karın Ağrısı	1/6 (%16,67)	6/14 (%42,90)	0,354 ^e
Kusma	2/6 (%33,30)	7/14 (%50)	0,642 ^e
Kabızlık	1/6 (%16,67)	5/14 (%35,70)	0,613 ^e
Poliüri-polidipsi	1/6 (%16,67)	4/14 (%28,60)	0,517 ^e
Nefrokalsinozis	1/4 (%25,00)	4/13 (%30,80)	0,670 ^e

ng: nanogram, ml: mililitre.

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. e: Fisher'in Kesin Ki-Kare Test.

Çalışmaya alınan hastalar incelendiğinde, medyan alınan doz miktarı 750.000 IU (minimum: 200.000 IU, maksimum: 15.000.000 IU) olarak belirlenmiştir.

Alınan doz miktarı ile D vitamini düzeyi karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir korelasyon olmadığı belirlenmiştir ($r=0$, $p=0,951$).

Alınan doz miktarı ile kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında; $Ca \geq 10,80$ mg/dl olan hasta grubunda, alınan doz miktarı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($r=0,007$, $p=0,049$).

Nefrokalsinozis gözlenen 5 hasta saptanmıştır. Bu hastalarda medyan alınan doz miktarı 2.400.000 IU (minimum: 200.000 IU, maksimum: 3.300.000 IU) ve nefrokalsinozis gözlenmeyen 12 hastada ise, medyan alınan doz miktarı 600.000 IU (minimum: 220.000 IU, maksimum: 15.000.000 IU) olarak belirlenmiş olup, nefrokalsinozis gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında alınan doz miktarının farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p=0,648$).

TARTIŞMA

Ondokuzuncu yüzyılın başından itibaren D vitamininin kemik mineral metabolizmasındaki önemli rolü bilinmektedir. Birçok dokuda D vitaminine ait reseptörlerin saptanmasıyla enfeksiyonlar, immün sistem, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, obezite, hipertansiyon gibi birçok hastalıkla ilişkisi bulunarak bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya konulmuş ve tüm dünyada D vitamini konusunda çalışmalar artmıştır (19, 102).

Ülkelerin konumu, beslenme alışkanlıkları, sosyo kültürel farklılıklar gibi faktörler alınan D vitamininin miktarını etkilemektedir. Bu nedenle D vitamini düzeyine yaklaşım, ülkelere göre farklılık göstermekte ve profilaktik verilen D vitamini miktarı değişmektedir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılından itibaren 0-12 ay grubundaki tüm bebeklere ücretsiz olarak 400 IU D vitamini profilaksisi uygulanmaktadır (7). Kanada'da bebekler için yazın 400 IU/gün, kışın 800 IU/gün; Romanya'da 400 IU/gün, Bulgaristan'da 800 IU/gün; ABD'de günlük 200-800 IU/gün; Birleşik Krallık ve İngiltere'de tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir (6, 103). Bunun yanında gelişmiş ülkelerin birçoğunda D vitamini alımı, adölesan yaş döneminde daha fazla olmak üzere hayatın her döneminde çeşitli yiyecek ve içeceklerle farklı miktarlarda desteklenmektedir (4).

D vitamini düzeyinin en önemli göstergesi olan serum 25(OH)D düzeyine bakılarak D vitamini durumu hakkında bilgi edinilmektedir (4).

Çocuklar için kabul edilen optimal D vitamini düzeyi tam olarak belirlenememiştir. Fakat, kabul edilen görüş Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'nin belirlediği düzeyler olup, buna göre eşik değer 30 ng/mL iken; 25(OH)D düzeyinin 100 ng/mL'nin üzeri D hipervitaminozu; 150 ng/mL'nin üzerinde olması D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (8). D vitaminine olan ilgi, D vitamini takviyelerinin kullanımında önemli bir artışa yol açmıştır. ABD'de 1999'dan 2014'e kadar yapılan kesitsel bir çalışmada (104),

≥ 4.000 IU/gün D vitamini takviyesi prevalansının 2005-2006 öncesinde $< \%0,1$ 'den 2013'te $\%3,2$ 'ye ($\%2,5$ - $\%4,0$) yükseldiği belirlenmiştir.

Anneler tarafından erken diş çıkarma, erken yürümenin sağlanması amacı ile endikasyon dışında ve yanlış dozda verilmesi, hekimler tarafından uygun dozda ve uygun zamanda kullanılması konusunda anneleri yeterince bilgilendirmemesi sonucunda D vitamini intoksikasyonu vakalarıyla karşılaşmamıza yol açmaktadır (91). Bu konuyla ilgili olarak çocuk hastalarla ilgili literatürde az sayıda çalışma mevcuttur.

Biz de bu çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk polikliniklerine başvuran ve D hipervitaminozu ile izlenen 1-18 yaş gurubu çocuklardaki mevcut bulguları araştırdık. Amacımız elde ettiğimiz verilerle D hipervitaminozu hakkında fikir edinilmesini sağlamaktır.

Çalışmaya alınan hastaların $\%55$ 'i ($n=11$) kız, $\%45$ 'i ($n=9$) erkekti. Literatür incelendiğinde D vitamini intoksikasyonunun; diş çıkmasının sağlanması, fontanel kapanması, bacak eğriliğinin düzeltilmesi amacı ile genellikle daha küçük yaş grubunda geliştiği görülmekle birlikte, bizim çalışmamızda da ortalama yaş $2,08 \pm 1,69$ yıl (minimum: 4 ay, maksimum: 5yıl 4 ay) olarak sonuçlanmış olup, literatürle uyumludur (87).

D vitamini intoksikasyonunun laboratuvar bulguları; yüksek serum Ca ve P düzeyleri, yüksek ALP aktivitesi, düşük PTH ve yüksek serum 25(OH)D seviyeleridir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyleri genellikle normaldir (87).

Hiperkalsemiye yol açan nedenler arasında bulunan ve ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hiperparatroidizm, malignensiler, Williams sendromu, familial benign hiperkalsemi de bulunmaktadır (105). Hiperkalsemi ile gelen olgularda ilk yapılması gereken, Ca düzeyinin doğrulanması ve albümin düzeyine göre düzeltilmiş Ca sonucunun tespitidir. Sonrasında yapılması gereken ise serum PTH düzeyinin ölçümü ile PTH aracılı hiperkalsemi ve PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenlerinin ayırıcı tanılarının yapılmasıdır. Olgularımızın çoğunda PTH seviyeleri düşük olup, hiperkalsiüri mevcuttu. Aile öyküleri, karakteristik yüz ve cilt bulguları bulunmamaktaydı. Bu nedenle yukarıda bahsedilen tanılardan uzaklaşıldı.

Çalışmamızdaki Ca düzeylerine bakacak olursak 20 hastadan 10'unda Ca <10,8 mg/dl, kalan 10'unda ise Ca ≥10,8 mg/dl olarak sonuçlanmış olup, en yüksek kan Ca düzeyi 17,9 mg/dl olarak saptanmıştır. Ancak Ca düzeyininin D vitamini düzeyi için belirlenen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür (p=0,127). Perez ve ark.'larının (106) yaptığı çalışmada, D vitamini düzeyi toksik düzeyde olan hastalarda hiperkalsemi sıklığı %4'ten daha düşük bulunmuştur. Bir başka çalışma olan Pekkolay ve ark.'larının (88) yaptığı çalışmada D vitamini intoksikasyonu bulunan 32 hastanın hiperkalsemi sıklığı %3,7 olarak saptanmıştır ki bu iki sonuç çalışmamız ile uyumludur. D vitamini metabolizması kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. Kronik zehirlenme, olası D vitamini reseptör duyarsızlığı, vücut yağ oranı düşüklüğüne bağlı olarak D vitaminininin yağ dokusunda depolanamaması sonucu serum Ca değeri normal olarak saptanmış olabilir. Ancak bu hastalarda hiperkalsiüri, yumuşak doku kalsifikasyonları, kemik ağrıları gibi subklinik yakınmalar gözlenebilir ve subklinik intoksikasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Bunların yanında D vitamini toksik dozda olmasına rağmen klinik veya biyokimyasal toksisite kanıtı olmayabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (107, 108).

P homeostazını etkileyen en önemli mekanizma, böbrekten P atılımının kontrolü olup, P atılımını engelleyen en önemli faktör ise D vitamindir. D vitamini aynı zamanda, yüksek dozda kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi durumunda ise kemik mineralizasyonunu uyarmaktadır (109). Çalışmamızdaki D vitamini intoksikasyonu bulunan hastalardaki P ölçümleri incelendiğinde; en yüksek serum P düzeyi 5,8 mg/dl olarak saptanmıştır. D vitamini ≤150 ng/mL grubunda medyan P düzeyi 5,3 mg/dl, D vitamini >150 ng/mL grubunda ise medyan P düzeyi 4,6 mg/dl olarak sonuçlanmış olup, P düzeylerinin D vitamini düzeylerine göre farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0,148). Literatür incelendiğinde serum P düzeyininin D vitamini düzeyi ile orantılı artış göstermediği görülmüştür. Örnek olarak Kara ve ark.'larının (9) yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi 110 ng/ml olan 2 aylık hastanın P düzeyi 5,6 mg/dl olarak; Radlović ve ark.'larının (110) yaptığı çalışmada, D vitamini düzeyi >160

ng/ml olan 1,5 aylık kız hastanın serum P düzeyi 2 mg/dl olarak saptanmıştır. Yine başka bir çalışma olan Ketha ve ark.'larının (111) yapmış olduğu çalışmada vitamin D düzeyi 294 ng/ml olan 4 aylık hastanın serum P düzeyi 1,9 mg/dl olarak saptanmıştır.

D vitamini düzeyi ile serum Ca ve P düzeyi arasında beklenen korelasyonun saptanmaması, hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Beklenen korelasyon 1,25(OH)₂D vitamini ile Ca ve P değerleri arasında olabilir ancak D vitamini intoksikasyonu tanısı için aktif D vitamini düzeyi ölçülmemiş, 25(OH)D vitamini düzeyine bakılmıştır. Ayrıca D vitamininin serum ve doku düzeyleri farklılık gösterebilir ve hastaların yüksek doz vitamin alımından sonra geçen sürenin farklı olması da Ca ve P düzeylerinin değişkenliğini açıklayabilir. Aynı nedenlerle D vitamini intoksikasyonunda beklenen hiperfosfatemi görülmemiş olabilir. Bu bulgular D hipervitaminozunda beklenen hiperkalsemi ve hiperfosfateminin her zaman birlikte olmayabileceğini göstermektedir.

Glomerüllerden ultrafiltre olan Ca'nın çok büyük bir kısmı geri emilir ve bunun en önemli düzenleyici faktörü PTH'dır. PTH'nın sentez ve sekresyonunda majör rol, dolaşımdaki Ca konsantrasyonudur. PTH'nın en önemli fonksiyonu, böbreklerden Ca reabsorpsiyonu ile kemikten Ca rezorpsiyonunu artırarak hipokalsemiyi önlemektir. Yine aynı şekilde 1,25(OH)₂D'de distal tübülden Ca emilimini artırır. D vitamini intoksikasyonunda PTH suprese olur. Serum Ca değerinde en ufak düşmeye bağlı olarak serum PTH seviyesi hızla artar. Böylelikle serum Ca seviyesi dar limitler arasında tutulmaktadır (112). Çalışmamızda D vitamini düzeyinin iki grup olarak belirlendiği durumda, D vitamini ≤150 ng/ml ve D vitamini >150 ng/ml grupları arasında ortalama PTH düzeylerine göre farklılık bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde, D vitamini intoksikasyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmada PTH düzeyi düşük olarak saptanmıştır (9, 110, 111). Buluş ve ark.'larının (82) yaptığı çalışmada, D vitamini düzeyi 150 ng/ml saptanan hastanın bakılan PTH düzeyi 7,9 pg/ml; Rajakumar ve ark.'larının (113) yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi 422 ng/ml olan hastanın serum PTH düzeyi <3

pg/ml olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı düşük olduğundan literatürle uyumsuz sonuçlanmış olabilir.

D vitamini intoksikasyonunun laboratuvar bulgularında P yüksekliği olabileceği bilinmektedir. Ca x P düzeyindeki artış önemli olup, özellikle 55 mg/dl'nin üzerinde olmasının metastatik yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olduğu bilinmektedir (50). Yapılan çalışmalar (114), Ca x P çarpımının >70 mg/dL olması ile ölüm riskinin %34 oranında artış gösterdiğini göstermiştir. Kardiyak dokuda kalsiyum ve fosfat depolanması sonucunda miyokardiyal hasar ve kardiyak ölüm meydana gelebilmektedir. Biz de çalışmamızdaki Ca x P ölçümünü araştırdık. D vitamini >150 ng/ml olan 14 hastanın %50'sinde; D vitamini ≤150 ng/ml olan 6 hastanın %50'sinde Ca x P ölçümü >55 olarak sonuçlanmış ancak, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Balkan ve ark.'larının (96) yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi 443 ng/ml saptanan hastanın Ca x P çarpımı 58,1 olarak sonuçlanmış olup metastatik kalsifikasyon tespit edilmemiştir. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hiperkalsiüri, genellikle nefrokalsinozis için en yaygın tanımlanabilir metabolik risk faktörü olarak kabul edilir. Özellikle pediatrik hastalarda, spot idrarda bakılan Ca/Cr oranı hiperkalsiüri açısından önemlidir. Genel olarak 0,2'nin altında olması normal değer olarak kabul edilmektedir (115). Çalışmamıza alınan D vitamini düzeyi >150 ng/ml olan 14 hastanın 9'unda spot idrarda Ca/Cr oranına bakılmış olup, 7 hastada >0,2 olarak saptanmıştır. D vitamini ≤150 ve D vitamini >150 ng/ml grupları arasında Ca/Cr oranına ait ölçümlerin farklılık göstermediği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde D hipervitaminozu olan hastalarda hiperkalsiürinin saptandığı görülmüştür. Buluş ve ark.'larının (82) yaptığı çalışmada, D vitamini düzeyi 150 ng/ml saptanan hastanın bakılan spot idrarda Ca/Cr oranı 2,25 olarak; Radlović ve ark.'larının (110) yaptığı çalışmada, D vitamini düzeyi >160 ng/ml olan hastanın bakılan spot idrarda Ca/Cr oranı 1,6; Uytun ve ark.'larının (116) yaptığı çalışmada D vitamini düzeyi 318 ng/ml olan hastanın spot idrarda Ca/Cr oranı 1,15 olarak sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı yetersiz olduğundan literatürle uyumlu olarak sonuçlanmadığı düşünülmektedir.

D hipervitaminozunda ortaya çıkan bulgular, hiperkalsemiye sekonder olarak oluşmaktadır. 2003-2008 yılları arasında 27 vakayı kapsayan bir çalışmada (91); intoksikasyon vakalarının en sık kusma (%85,7), iştahsızlık (%57,1), kilo kaybı (%46,7), dehidratasyon (%42,8), poliüri-polidipsi (%38) ve kabızlık (%33,3) yakınmaları ile başvurduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, vakaların %26'sında ise nefrokalsinozis olduğu rapor edilmiştir. Yazar ve ark. (117) 2018'de yaptığı derlemede de benzer bulgulara yer verilmiş olup, ayrıca hastaların %26,4'ünde konstipasyon tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda (118) hiperkalsemiye bağlı kalıcı hipertansiyon vakalarından da bahsedilmektedir. 2016'da Uğur ve ark.'larının (119) yaptığı çalışmada ise hiperkalsemiye sekonder pankreatit geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda D hipervitaminozu ile başvuran 20 hastanın %30'unda halsizlik ve yorgunluk, %35'inde karın ağrısı, %45'inde kusma, %30'unda kabızlık, %25'inde poliüri-polidipsi olduğu saptanmıştır. D Vitamini düzeyi >150 ng/ml olan hastalar incelendiğinde ise, %50'sinde kusma, %43'ünde karın ağrısı, %36'sında halsizlik, yorgunluk ve kabızlık, %28,6'sında poliüri, polidipsi ve %30'unda nefrokalsinozis saptanmıştır. Bu bulguların gözlenme oranlarının D vitamini düzeyine göre farklılık göstermediği görülmüştür. Hiperkalseminin, EKG'de QTc aralığını ve ST segmentini kısalttığı bilinmektedir (120). Ancak çalışmamızda veri yetersizliğinden dolayı bu durum değerlendirilememiştir.

Son 15 yılda çocuklarda saptanan nefrokalsinozisin insidansı ve prevalansının arttığı görülmüştür. Çocuklarda en yaygın taş bileşimi Ca-oksalat ve Ca-fosfat olup, hiperkalsiüri ve hipositratüri, pediatrik taş oluşumunda tanımlanan en yaygın metabolik problemlerdir (115). Hiperkalsemiye uzun süreli maruziyet ve henle kulpunun tübüler hücreleri ile bazal membranda kalsiyum depolanması sonucu taş oluştuğu bilinmektedir (91). Bazı çalışmalarda (9, 82) yüksek dozda bulunan D vitamini karşın, vakalarda kalsiüri ve nefrokalsinozis saptanmadığı görülmüştür. Bu durum, hastalardaki D vitamini duyarlılığının daha düşük olduğunu düşündürülebilir. Çalışmamızda, taranan 20 hastanın 17'sinde nefrokalsinozis açısından görüntüleme yapıldığı görülmüş ve bu hastalardan 5'inde nefrokalsinozis saptanmıştır. Medyan alınan doz miktarı 2.400.000 IU (minimum: 200.000 IU,

maksimum: 3.300.000 IU) ve nefrokalsinozis gözlenmeyen 12 hastada ise, medyan alınan doz miktarı 600.000 IU (minimum: 220.000 IU, maksimum: 15.000.000 IU) olarak belirlenmiş olup nefrokalsinozis gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında alınan doz miktarının farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Amerikan Tıp Enstitüsü 2011 yılında, D vitamininin üst limitlerini 0-1 yaş için 1000 IU/gün, 1-3 yaş arası 2500 IU/gün, 3-8 yaş arası 3000 IU/gün, 9 yaş ve üstü için 4000 IU/gün olarak belirlemiştir. Shea ve ark.'larının (121) 2017'de yaptığı çalışmada, halk tarafından bilinçsiz olarak yüksek dozlarda D vitamini kullanımı gözlenmiştir. 2018'de Pekkolay ve ark.'larının (88) ülkemizde yaptığı çalışmada ise, D vitamini intoksikasyonu bulunan 32 hastanın tamamının D vitamini ampul formunu (Kolekalsiferol 300.000 IU/1ml) kullandığı bulunmuştur. Çalışmamızda, hastaların kullandığı medyan D vitamini dozunun 750.000 IU (minimum: 200.000 IU, maksimum: 15.000.000 IU) olduğu görülmüştür. Bu hastaların hemen hepsinde ortak özellik, endikasyon dışında günlük 400 IU'nin üzerinde yüksek dozda D vitamini almalarıdır. Bu sorun, ailelerin doktora danışmadan D vitamini kullanmasıyla daha da önem kazanmaktadır. D vitamini için ortalama letal doz 840.000 IU/kg olup, bunun üstündeki dozlarda tüm ana organların etkilendiği bilinmektedir (85).

Çalışmamızda alınan doz miktarı ile D vitamini düzeyi arasında bir ilişki olmadığı belirlenmiştir. Bu durum, veri yetersizliğinden kaynaklı olabilir. Ancak, alınan doz miktarı ile kalsiyum düzeyi karşılaştırıldığında; $Ca \geq 10,80$ mg/dl olan hasta grubunda, alınan doz miktarı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($r=0,007$, $p=0,049$). Literatür incelendiğinde, yapılan birçok çalışmada da (118,122,123) benzer durumun mevcut olduğu görülmüştür.

D vitamini ürünlerinin sorunlu üretimi ilk bakışta önemsiz gibi görünse de literatürde bildirilen D vitamini toksisitesi vakalarının çoğunda, bu tür yanlışlıklar sorumlu görünmektedir. Yanlış üretilmiş ve etiketlenmiş D vitamini takviyeleri ile ilişkili toksisite, dünya çapında bildirilen bir problemdir (124-127). Kouthia ve ark.'larının (128) günde 2.000 IU D vitamini alan bir hastada, D vitamini toksisitesine bağlı şiddetli hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği bildirmiş,

ancak kullanılan preparatın analizi sonucu 2.600.000 IU/gün şeklinde gerçek dozu ortaya çıkarmıştır. Bir başka ABD çalışması (129), 400 IU belirtilen doz yerine 188.000 IU kolekalsiferol içeren bir D vitamini takviyesinin kullanımıyla ilişkili D vitamini toksisitesi olan bir hastayı bildirmiştir. Benemei ve ark.'larının (130) şiddetli hiperkalsemisi bulunan üç D vitamini intoksikasyonu vakası bildirmiş, kullanılan üründe belirtilen doz 600 IU görünmesine karşın, gerçekte içeriğin 52.800 IU olduğu saptanmıştır.

D vitamini intoksikasyonu, yumuşak dokuların geri dönüşümsüz kalsifikasyonuna neden olabileceğinden, tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. D vitamini intoksikasyonundan ve komplikasyonlarından kaçınılması için tedavide verilecek D vitamini dozu dikkatli hesaplanmalıdır. D vitamini replasmanı yapıldıktan sonra uygun zamanda düzey kontrolü yapılmalıdır. D vitamini düzeyi yüksek olan hastalarda serum kalsiyum düzeyi bir süre izlenmeli ve vitamin düzeyi normal sınırlara indikten sonra hasta izlemiden çıkarılmalıdır. Bizim hastalarımız da bu düşünceyle izlenmiş, tedavileri sonlandırıldıktan ve 25(OH)D vitamini düştükten sonra izlemiden çıkarılmıştır.

D vitamini eksikliği olan hastalara ampul formu yerine damla formu reçete edilmesi, çocuklar için zararlı olabilecek ilaçların reçetesiz satılmaması alınabilecek önlemler arasındadır. Tüm bunların dışında, ailelerin bu konudaki yanlış bilgilerinin düzeltilmesine, doğru şekilde bilgilendirilmelerine ihtiyaç vardır. Ebeveynler, denetimsiz veya reçetesiz D vitamini takviyelerine karşı açıkça bilgilendirilmelidir. Olası toksik etkiler onlara açıklanmalıdır.

Sonuç olarak, D vitamini intoksikasyonundan kaynaklanan morbiditeyi azaltmak için, D vitamini reçete eden doktorlar arasında, sorunun potansiyel ciddiyeti konusunda artan bir farkındalık olmalıdır. Doktorlar, açıklanamayan intoksikasyon vakalarında, kullanılan besin takviyelerinin farkında olmalı ve aileleri diyet takviyesi kullanımı konusunda dikkatlice sorgulamalıdır. Bu tür olayların meydana gelmesini önlemek için, üreticiler tarafından ürünlerinin içerik seviyeleri izlenmeli ve resmi düzenleyici kurumlar tarafından bu ürünler titizlikle denetlenmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli yapılması, sadece belirli zaman aralığı arasındaki hastalara bakılması ve hasta sayısındaki azlık olabilir. D vitamini toksikasyonunun doğru tanımı için; çok sayıda hasta içeren, randomize kontrollü, çok merkezli, genetik ve metabolik parametreleri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Oren Y, Shapira Y, Agmon LN et al. Vitamin D insufficiency in a sunny environment: A demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc J* 2010;12:751-6.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
3. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
4. Sözen T. D Hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011;42:14-27.
5. Lips P. Vitamin D Physiology. *Progres in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92:4-8.
6. "https://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/nutrition/pdf/vitamin_d_expert_panel_meeting.pdf" Scanlon KS. Vitamin D Expert Panel Meeting. 2011. Atlanta. 24.12.2020 tarihinde erişildi.
7. "http://www.ttb.org.tr./Sted0505/saglik_bakanligi" T.C Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi. www.cocukergen.thsk.saglik.gov.tr. 2005.
8. Chang S, Chang HL. Vitamin D and health- The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology J* 2019;60:237-44.
9. Kara S, Yıldırım BF, Öngel K. D hipervitaminozu: Olgu sunumu. *Türk Aile Hek Derg* 2012;16:93-5.
10. Korkmaz H, Tinkılıç N, Özen T, Güder A. *Biyokimya II Ders Notları*. Samasun: OMÜ; 2018.
11. Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008;6:23-31.
12. Acarkan T. D vitamini. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi* 2015;9:5-8.
13. Akkoyun H, Bayramoğlu M, Ekin S, Çelebi F. D vitamini ve metabolizma için önemi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg* 2014;9:213-9.
14. Yanık S, Keskinrüzgar A, Aras M, Çetiner S. Vitamin D'nin biyolojik önemi ve diş hekimliği ile olan ilişkisi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2015;25:128-34.
15. Üstdal M, Karaca L, Türköz Y ve ark. *Biyokimya*. Ankara: Medipres Matbaacılık; 2003. 672.
16. Yurdakök M. *Pediyatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara: Öztürk Matbaası; 1986. 1-86.
17. Chesney RW. Rickets: An old form for a new century. *Pediatr Int* 2003;45: 509-11.
18. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both?. *Am J Clin Nutr* 2004;45:801-9.
19. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72.
20. Wacker M, Hollick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.

21. “<https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-D>” Linus pauling institute / Oregon State University / Vit D. 2016.
22. Ann R. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2006. 92:17-25.
23. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.
24. “<http://ndb.nal.usda.gov>” U.S. Department of Agriculture, Nutrient Data Laboratory. 2014.
25. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1710-6.
26. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Medikal J Australia* 2002;177:149-52.
27. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol* 2011;91:115–124.
28. Dohee K. The role of vitamin D in thyroid diseases. *Int J Mol Sci* 2017;18:1949.
29. Çimen MBY, Çimen ÖB. Obezite ve D vitamini. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2016;9:102-12.
30. Bhan I. Vitamin D binding protein and bone healthy. *International Journal of Endocrinology* 2014;4:39-46.
31. Özçelik D, Koçer H, Kasım İ ve ark. Vitamin D. *Turkish Medical Journal* 2012;6:61-7.
32. Duman İ, Ün İ. Sekosteroid hormon olarak D vitamini ve kanser ilişkisi. *Lokman Hekim Dergisi* 2019;9:19-29.
33. Tellioğlu A, Başaran S. Güncel Bilgiler Işığında Vitamin D. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2013;22:259-71.
34. Özkan B. Nutrisyonel Rikets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:137-43.
35. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S and et al. Mutations in CYP24A1. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.
36. Öngen B. D vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2008;6:23-31.
37. Toptaş B, Kafadar AM, Cacina C and et al. The vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms in Turkish brain cancer patients. *Biomed Res Int* 2013;295791:1-6.
38. Juntunen K. Functional and structural characterization of nuclear vitamin D receptor and it's ligand binding domain. In: Vihko P (eds). Finland: Oulu University Press; 2002.
39. Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM and et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha, 25-dihydroxyvitaminD3. *Bone J* 2007;40:1517-28.
40. Pettifor JM, Prentice Ann. The role of vitamin D in pediatric bone health. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism* 2011;25:573-84.
41. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady JM, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinology J* 2011;347: 25-9.

42. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin* 2010;39:287-301.
43. Allgrove J. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. In: Dattani MT, Charles GD (eds). *The paratiroid and disorders of calcium and bone metabolism*. 6th edition. New Jersey: John Wiley & Sons LTD; 2009. 374-426.
44. Fleet JC. The Role of Vitamin D in the Endocrinology Controlling Calcium Homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017;10:1016.
45. Vannucci L, Fossi C, Quattrini S and et al. Calcium intake in bone health: A focus on calcium-rich mineral waters. *Nutrients J* 2018;10:1930.
46. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. 899-910.
47. Cesur Y. Çocuk Endokrinolojisi Pediatri. Normal Kalsiyum, Fosfor ve Magnezyum Metabolizması. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. 527-33.
48. Hatun Ş. Çocuklarda kemik sağlığı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2000;9:1-10.
49. Hancı V, Özbilgin Ş. Kalsiyum dengesi bozuklukları: hipokalsemi-hiperkalsemi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2018;12:43-58.
50. Ghosh AK, Shashank RJ. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *JAPI* 2008;56:613-21.
51. Günöz H, Öcal H, Yordam N, Kurtoğlu S. Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. *Pediyatrik Endokrinoloji Dergisi* 1. Basım 2003;507-74
52. Turan S, Topcu B, Gökçe İ ve ark. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase z- scores in different types of rickets. *J Clin Res Ped Endo* 2011;3:7-11.
53. *Textbook of Biochemistry for Medical Student*. In: Sreekumari S, Vaidyanathan K, Vasudevan DM (eds). *Bone and mineral metabolism*. 7th edition. India: Jaypee Brothers Medical Publisher; 2013.
54. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:520-8.
55. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone?. *Proc Nutr Soc* 2012;71:38-45.
56. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from precon cepti on to birth. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1092-102.
57. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3687-98.
58. Chan TYK. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476-8.
59. Medrano M, Carrillo CE, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. *Int J Mol Sci* 2018;19:2663.

60. Infante M, Ricordi C, Sanchez J and et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. PMC article 2019;10:3390.
61. Takiishi T, Gysemans C, Boullion R, Mathieu C. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2010;39:419-46.
62. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, JärvelinMR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:150-3.
63. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103-13.
64. Uçan B, Delibaşı T. Vitamin D ve Kardiyovasküler Hastalık. *Abant Medikal Journal* 2015;4:428-35.
65. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* 2012;34:47-64.
66. Ascherio A, Munger KL, White R and et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014;71:306-14.
67. Kimball SM, Ursell MR, O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2007;86:645-51.
68. Çifci N. D Vitamini Düzeylerinin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Kocaeli Med J* 2018;7:47-54.
69. Aktaş A, Özyiğit H. Vitamin D: Deri dokusu ve dermatolojik hastalıklar. *J Pediatr Sci* 2012;8:138-42.
70. Michelino DR, Malaguarnera M, Nicoletti F. Vitamine D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology* 2011;134:123-39.
71. Özbey İ, Ziypak T, Adanur Ş. Vitamin D ve üreme sistemi. *J Pediatr Sci* 2012;8:134-7.
72. Şenkal E, Ünüvar E, Seren L, Göl C, Durankuş F. D vitamini bakılmasının gerekliliği ve düzeylerinin yorumu. *Çocuk Dergisi* 2018;18:97-102.
73. Lips P. Relative value of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D measurements. *J Bone Miner Res* 2007;22:1668-71.
74. Bekmez M, Alataş Ö. HPLC ve immunoassay yöntemleri ile ölçülen D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2016;14:46-50.
75. Sahillioğlu B, Serdar MA, Erkal N ve ark. 25-OH-vitamin D hormon için tandem kitle spektrometrede yöntem geçerli kılma çalışması ve bu yöntemin farklı yöntemlerle karşılaştırılması yöntem bildirisi. *Turk J Biochem* 2011;36;73-9.
76. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
77. "http://www.ttb.org.tr./Sted0505/saglik_bakanligi" Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. D vitamini destek programı uygulaması projesi. 2011.

78. Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: Ross C, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD (eds). Washington: National Academy Press; 2014. 7.
79. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA and et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society. practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
80. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets. Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:1-7.
81. Balasubramaniyen S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D deficiency in childhood-a review of current guidelines on diagnosis and management. Indian Pediatry 2013;50:669-75.
82. Buluş D, İnan Y, Demet E, Andıran N. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi: Olgu sunumu. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2016;4:277-9.
83. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
84. Talarico V, Barreca M, Galiano R and et al. Vitamin D and risk for vitamin A intoxication in an 18-month-old boy. Pediatrics 2016;3:1-3.
85. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008;88:582-6.
86. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. Clin Endocrinol 1995;43:531-6.
87. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Hypervitaminosis D. In: Barness LA, Curran JS(eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 2000. 87-8.
88. Pekkölçay Z, Kılınç F, Tuzcu ŞA, Tuzcu AK. Hipervitaminoz D nadiren hiperkalsemi yapar: yeni kavram "subklinik intoksikasyon". Konuralp Tıp Dergisi 2018;10:165-7.
89. Çalışkan S, Kırcı F, Server L. D-hipervitaminozu ve periton diyaliz. Çocuk Klin.Derg 1994;29:186-8.
90. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. Expert Opin Pharmacother 2008;9:107-18.
91. Özkan B, Hatun Ş, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turk J Pediatrics 2012;54:93-8.
92. Soylu P, Kardaş F, Kendirci M. Çocuklarda D vitamini intoksikasyonu. Turk Klin J Pediatr. 2012;8:148-51.
93. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. Rheumatology 2008;47:1267-8.
94. Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Pediatr Nephrol 2000;14:1016-21.
95. Kibar AE, Arhan E, Özyayın E ve ark. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi. Yeni Tıp Dergisi 2007;24:120-2.
96. Balkan F, Ünal OK. Nadir bir hiperkalsemi sebebi: D vitamini intoksikasyonu. Genel Tıp Dergisi 2013;23:90-2.
97. Kara B, Hatun Ş. Depo D vitamini tedavisi ne kadar masum?. Sted. 2001;10:461.

98. Ebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37:521-47.
99. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatrics* 2010;22:508-15.
100. Kara C, Çetinkaya S, Gündüz S ve ark. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication. *Pediatrics international* 2016;58:562-8.
101. Bozacı İ, Avcı T, Nalbant S, Vasi İ, Soydan M. Oral D vitamin replasmanına bağlı gelişen hiperkalsemi ve akut böbrek hasarı. *Turk Neph Dial Transpl.* 2018;27: 221-4.
102. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1689-96.
103. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a disease of the past. *American Family Physican* 2006;74:619-26.
104. Rooney MR, Harnack L, Michos ED and et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA* 2017;317:2448-50.
105. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Rickets and hypervitaminosis D in: Greenbaum LA(eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 253-262.
106. Pérez-Barrios C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016;35:1354-8.
107. Chakraborty S, Sarkar AK, Bhattacharya C, Krishnan P. A nontoxic case of vitamin D toxicity. *Lab Med.* 2015;46:146-9.
108. Rahesh J, Chu V, Peiris AN. Hypervitaminosis D without toxicity. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020;33:42-3.
109. Langman B. Pediatric nephrology. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds). *Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D.* Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins;1999. 529-40.
110. Radlović N, Leković Z, Ristić D and et al. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142:736-9.
111. Hemamalini K, Wadams H, Teif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant – a case report and review of literature. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2015;148:14-8.
112. Doyle DA. Hyperparathyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. 2694-8.
113. Rajakumar K, Reis EC, Holick MF. Dosing error with over-the-counter vitamin D supplement: A risk for vitamin D toxicity in infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2013;52:82-5.
114. Makulska I, Szczepańska M, Drożdż D, Jonkisz DP, Zwolińska D. The importance of fetuin-A in vascular calcification in children with chronic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28:499–505.
115. Stephen W. Sajjad H. *StatPearls. Hypercalciuria.* Florida: StatPearls Publishing. 2021. 333-40.

116. Uytun S, Ertural U, Baş VN, Torun YA. Adölesan bir olguda yüksek dozda uzun süreli D vitamini kullanımına bağlı asemptomatik kronik intoksikasyon. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2014;18:204-6.
117. Yazar A, şamlıoğlu F, Akın F, Arslan ř. Kalsiyum yüksekliğinin D vitamini ile ilişkisi. Sakarya Tıp Dergisi 2018;8:813-9.
118. Barrueto F, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. Pediatrics 2005;116:453-6.
119. Uğur K, Artař H, Balin M ve ark. Hiperkalsemiye neden olan D vitamini intoksikasyonu: Olgu sunumu. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 2016;30:139-41.
120. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. Cardiol J. 2011;18:233-45.
121. Shea RL, Berg JD. Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. Ann Clin Biochem 2017;54:355-61.
122. Cesur Y, Caksen H, Gundem A, Kirimi E, Odabas D 2003 Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016;1105-9.
123. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA and et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2716-21.
124. Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant – a case report and review of literature. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015;148:14-8.
125. Kara C, Gunindi F, Ustyol A, Aydin M. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. Pediatrics 2014;133:240-4.
126. Anik A, Catli G, Abaci A, Dizdarer C, Bober E. Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013;5:136-9.
127. Conti G, Chirico V, Lacquaniti A and et al. Vitamin D intoxication in two brothers: be careful with dietary supplements. J Pediatr Endocrinol Metabol 2014;27:763-7.
128. Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. N Engl J Med 2001;345:66-7.
129. Klontz KC, Acheson DW. Dietary supplement-induced vitamin D intoxication. N Engl J Med 2007;357:308-9.
130. Benemei S, Gallo E, Giocaliere E and et al. It's time for new rules on vitamin D food supplements. Br J Clin Pharmacol 2013;76:825-6.

EKLER

EK-1 TABLO LİSTESİ

- Tablo-1:** D vitamini içeren gıdalar
Tablo-2: D vitamini sentezini etkileyen faktörler
Tablo-3: Yaş gruplarına göre önerilen günlük alınması gereken Ca miktarı (mg/gün)
Tablo-4: Normal serum plazma Ca değerleri
Tablo-5: Yaşa göre serum fosfor değerleri
Tablo-6: Serum ALP referans aralıkları
Tablo-7: Yaş gruplarına göre D vitamini için referans değerler (miktar/gün)
Tablo-8: D vitamini fazlalığı sonucunda oluşabilecek sorunların sistemlere göre sınıflandırılması
Tablo-9: Vit D intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi için tedavi yaklaşımları
Tablo-10: Vitamin D düzeyi ve semptomlar
Tablo-11: Hastaların cinsiyet dağılımları
Tablo-12: Vitamin D düzeyleri ve laboratuvar değerleri
Tablo-13: D vitamini düzeyine göre dağılım verileri
Tablo-14: D vitamini ve kalsiyum düzeyi arasındaki karşılaştırma
Tablo-15: D vitamini ve fosfor düzeyi arasındaki karşılaştırma
Tablo-16: D vitamini ve parathormon düzeyleri arasındaki karşılaştırma
Tablo-17: D vitamini düzeyi ve kalsiyumxfosfor ölçümü arasındaki karşılaştırma
Tablo-18: D vitamini düzeyi ve kalsiyum/kreatinin ölçümü arasındaki karşılaştırma
Tablo-19: D vitamini düzeyi ile bulgular arası karşılaştırma

EK-2 ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1:** Ergosterol ve 7-dehidrokolesterolün ergokalsiferol ve kolekalsiferole çevrilmeleri
Şekil-2: D vitamininin sentezi
Şekil-3: Ciltte D vitamini sentezi
Şekil-4: D vitamininin karaciğer ve böbreklerdeki metabolizması
Şekil-5: D vitamininin etki mekanizması
Şekil-6: Kalsiyum metabolizması
Şekil-7: Fosfor metabolizması

EK-3 KISALTMALAR

24,25(OH)₂D:	24,25 Dihidroksivitamin D
25(OH)D:	25 Hidroksivitamin D
25(OH)D₂ (=vitamin D₂):	25 Hidroksivitamin D ₂ (ergokalsiferol)
25(OH)D₃ (=vitamin D₃):	25 Hidroksivitamin D ₃ (kolekalsiferol)
1,25(OH)₂D₃ (=aktif D vitamini):	1,25 Dihidroksivitamin D
7DHK:	7- dehidrokolesterol, provitamin D ₃
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ALP:	Alkalen fosfataz
ASYE:	Alt solunum yolu enfeksiyonları
C:	Karbon
Ca:	Kalsiyum
Camp:	Siklik adenozin monofosfat
CL:	Kemiluminesans immunoassay
Cl:	Klorür
Cr:	Kreatinin
CYP 2R1:	Sitokrom P-450 bağımlı 25 hidroksilazlar
DBP:	Vitamin D-bağlayıcı protein
dl:	Desilitre
DM:	Diabetes mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik asit
HPLC:	High Performance Liquid Chromatography
IL:	İnterlökin
IU:	İnternasyonal Ünite
kg:	Kilogram
LC-MSMS:	Liquid Chromatography Tandem Mass Spectroscopy
MAPK:	Mitojenle etkinleşen protein kinaz
Mg:	Magnezyum
mg:	Miligram
ml:	Mililitre
mmol:	Milimol
mRNA:	Mesajcı ribonükleik asit
MS:	Mass Spektrometre
ng:	Nanogram
nm:	Nanometre
nmol:	Nanomol
P:	Fosfor
pg:	Pikogram

Provitamin D2:	Ergosterol
Provitamin D3:	7-dehidrokolesterol
PTH:	Parathormon
RAAS:	Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RANK:	NFkB reseptör aktivatorü
RANKL:	NFkB ligand reseptör aktivatorü
RIA:	Radyoimmünassay
RXR:	Retinoik asit X reseptörü
UVB:	Ultraviyole B
VDR:	Vitamin D reseptörü

TEŞEKKÜR

Çalışmamızın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında değerli katkılarını; bilgi, deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ömer Faruk Tarım'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca desteğini esirgemeyen, iş disipliniyle ve insani ilişkilere verdiği değerle örnek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, eğitim sürecimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, asistanlık sürecinde her daim desteği olan değerli yandal uzmanlarıma, teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde en güzel anıları birlikte biriktirdiğim, arkadaştan öte ailem olan, tüm sorunların üstesinden birlikte geldiğim sevgili dostlarım Dr. Zeynep Tobcu'ya, Dr. Hakan Küçük'e, Dr. Zeynep Muştucu'ya Dr. Gülşah Taş'a, Dr. Ezgi Şen'e, Dr.Nurten Akyel'e; uzmanlık eğitimimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tez konusunda destekleriyle motive eden, yardımlarını ve güler yüzünü esirgemeyen Dr. Emre Gürbüz'e, Dr.Funda Aydemir'e ve Dr. Gülce Yörük'e; uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman doktor ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim, uzakta olsalar bile her zaman yanımda olan, beni sevgiyle yetiştiren sevgili anneme, babama ve canım kardeşime; hayatıma girdiği ilk günden beri sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürler...

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Adıyaman'da doğdum. İlk ve orta okul öğrenimimi Özel Emine Nakıboğlu İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Gaziantep Kolej Vakfı Okulları'nda tamamladım. 2015 yılında Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp eğitimimi tamamlayarak mezun oldum.

Devlet Hizmet Yükümlülüđü kapsamında 3 ay süreyle İstanbul Esenyurt Toplum Sağlığı Merkezi'nde görev yaptım.

2016 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım ve hala sürdürmekteyim.