



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLARDA 25-OH D VİTAMİN DÜZEYLERİNİN
İNFLAMASYONA ETKİSİNİN AKUT FAZ REAKTANLARI ve
HEMOGRAM PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Ademoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÇOCUKLARDA 25-OH D VİTAMİN DÜZEYLERİNİN
İNFLAMASYONA ETKİSİNİN AKUT FAZ REAKTANLARI ve
HEMOGRAM PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Ademoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Yelda Türkmenoğlu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

‘Beni Türk hekimlerine emanet ediniz’ sözüyle Türk tıbbına duyduğu güveni ifade eden Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e saygı ve minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde deneyimlerini bilgilerini esirgemeyen tez yazım sürecinde her daim yanımda ve yardımcı olan sayın Doç. Dr. Yelda Türkmenoğlu’na

Asistanlık sürecinde yanımda olan, uzmanlık eğitimimiz için yoğun çaba sarf eden bilgi ve tecrübeleriyle bize destek olan sayın Prof. Dr. Vefık Arıca’ya

Eğitim sürecinde bize yol gösteren bilgi ve birikimlerini paylaşan idari şefimiz sayın Doç. Dr. Emine Türkan’a, hocalarım Prof. Dr. Türkay Sarıtaş’a, Doç. Dr. Diğdem Bezen’e, Doç. Dr. Nimet Pınar Yılmazbaş’a, Doç. Dr. Nafiye Emel Çakar’a ve Uzm. Dr. Alper Kaçar’a

Eğitim sürem boyunca desteklerini ve deneyimlerini esirgemeyen tüm uzman abi ve ablalarıma,

Beraber yürüdüğümüz bu zorlu yolda hep yanımda olan sevgili eşkıdemlerim; Dr. Boray Bildirici, Dr. Dilara Aygün, Dr. İdil Kanat, Dr. Kaan Can, Dr. Nihal Kazar, Dr. Şeyma Güler’e

Hayatımın her anında beni destekleyen her ümidimi kaybettiğimde bana ışık olan evlatları olmaktan gurur duyduğum canım ailem, babam İsmail Ademoğlu’na annem Hatice Ademoğlu’na, hayatımın renkleri olan kardeşlerim Muhammed Ademoğlu’na ve aynı zamanda meslektaşım olan biricik Ahmed Reha Ademoğlu’na, Çok sevdiğim yeğeni olmaktan kıvanç duyduğum amcam Halil Ademoğlu’na,

Eskimeyen dostlarım beraber gülmelere doyamadığım hayattaki şanslarım Dr. İzgü Başbekleyen ve Dr. Kübra Demir’e

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Ayşe ADEMOĞLU

İstanbul - 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. D VİTAMİNİ TANIMI ve TARİHÇESİ	4
2.2. D VİTAMİNİ MOLEKÜL YAPISI VE GENEL ÖZELLİKLERİ	5
2.3. D VİTAMİNİ SENTEZİ	6
2.3.1. Ciltte Başlayan Sentez.....	6
2.3.2. Karaciğer (Hepatik) Dönüşüm	7
2.3.3. Böbrek (Renal) Aktivasyon.....	7
2.4. D VİTAMİNİN BİYOLOJİK ROLÜ	8
2.4.1. Kemik Sağlığı ve Mineralizasyon	8
2.4.2. Bağışıklık Sisteminin Modülasyonu	8
2.4.2.1. Th1 Lenfositleri (T Helper 1 Hücreleri):	9
2.4.2.2. Th2 Lenfositleri (T Helper 2 Hücreleri)	9
2.4.2.3. Th17 Lenfositleri	10
2.4.2.4. Düzenleyici T (Treg) Hücreleri.....	10
2.4.2.5. B Lenfositleri	11
2.4.2.6. Makrofajlar	11
2.4.2.7. Dendritik Hücreler	12
2.4.2.8. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler	13
2.4.3. Hücrel Proliferasyon ve Farklılaşma	14
2.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri.....	14
2.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE YETERSİZLİĞİ	14
2.5.1. D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği Tanımı	14

2.5.2. D Vitamini eksikliği ve Yetersizliği Epidemiyolojisi	15
2.5.3. D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği Nedenleri.....	15
2.5.3.1. Yetersiz Güneş Işığı Maruziyeti.....	16
2.5.3.2. Yetersiz Diyetle Alım.....	16
2.5.3.3. Emilim Bozuklukları.....	16
2.5.3.4. Artmış Metabolik Yıkım	16
2.5.3.5. Koyu Ten Rengi	17
2.5.3.6. Genetik ve Metabolik Bazı Hastalıklar	17
2.5.4. D Vitamini Eksikliği Klinik Bulguları	17
2.5.4.1. İskelet Sistemi Bulguları.....	17
2.5.4.2. Kas Bulguları	19
2.5.4.3. Hipokalsemiye Bağlı Bulgular.....	19
2.5.4.4. İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri	19
2.5.4.4.1. Artan Enfeksiyon Riski	19
2.5.4.4.2. Otoimmün Hastalıklara Yatkınlık.....	20
2.5.4.4.3. Aşırı ve Kontrolsüz İnflamasyon.....	21
2.5.4.4.4. İmmün Denge Kaybı ve Alerjik Eğilim	21
2.5.4.5. Genel Bulgular	21
2.5.5 D Vitamini Eksikliği Profilaksi ve Tedavisi	22
2.6. D VİTAMİNİ TOKSİSİTE VE İZLEM	22
2.7. D VİTAMİNİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE AKUT FAZ REAKTANLARI ÜZERİNE ETKİSİ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 İSTATİKSEL ANALİZLER.....	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKÇA	57

KISALTMALAR

ALC	: Absolute Lymphocyte Count / Mutlak Lenfosit Sayısı
ANC	: Absolute Neutrophil Count / Mutlak Nötrofil Sayısı
Breg	: Regulator B hücresi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DBP	: Vitamin D Bağlayıcı Protein
DH	: Dentritik Hücreler
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon hızı
FGF	: Fibroblast Growth Factor
g/Dl	: gram/desilitre
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IU	: International Unit
LMR = LMO	: Lenfosit/Monosit oranı
Mg	: Magnezyum
µg/L	: Mikrogram/litre
mg/Dl	: miligram/desilitre
MPW	: Mean Platelet Width /Ortalama trombosit genişliği
MS	: Multipl Skleroz
ng/Dl	: Nanogram/desilitre
NK	: Natural Killer
NLR = NLO	: Nötrofil/Lenfosit oranı
P	: Fosfor
PCT	: Prokalsitonin
PDW	: Platelet Distribution Width / Trombosit Dağılım Genişliği
PLR = PLO	: Trombosit/Lenfosit oranı
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid Artrit

RDW	: Red Cell Distribution Width / Retikülosit Dağılım Hacmi
Sİİ	: Sistemik İmmun- İnflamasyon İndeksi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
Th	: T helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TREG	: Regülatör T hücresi
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D Reseptörü
WBC	: White Blood Cell / Beyaz kan hücresi
25(OH)D	: 25-Hidroksivitamin D



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çocukların Yaş, Laboratuvar Kan Parametreleri ve Bazı İnflamatuvar Göstergelerinin Dağılımları	29
Tablo 2: Cinsiyete Göre Yaş, Laboratuvar Kan Parametreleri ve Bazı İnflamatuvar Göstergelerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 3: Çocuklarda 25-OH D Vitamini Düzeylerine Göre Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4: Çocuklarda 25 OH D Vitamini Değerleri ile Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	42
Tablo 5: Cinsiyete Göre 25 OH D Vitamini Değerleri ile Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: 7-Dehidrokolestrol Molekülü	5
Şekil 2: Vitamin D2 ve Vitamin D3 Molekülü	6
Şekil 3: D Vitamin Sentezi.....	7
Şekil 4: Çocukların Cinsiyete Göre Dağılımı	28
Şekil 5: Cinsiyete Göre 25-OH D Vitamini, NLO, LMO, PLO ve Sİİ Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
Şekil 6: Çocukların 25 OH D Vitamin Düzeylerine Göre Dağılımları.....	32
Şekil 7: 25-OH D Vitamini Düzeylerine Göre Nötrofil/ Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Platelet/Lenfosit, PDW, RDW ve Sİİ Düzeylerinin Karşılaştırılması	35
Şekil 8: Yaş Gruplarına Göre 25-OH D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı	37

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Vitamin D ile WBC Korelasyonu	42
Grafik 2: Vitamin D ile ANC Korelasyonu.....	43
Grafik 3: Vitamin D ile ALC Korelasyonu	43
Grafik 4: Vitamin D ile Monosit Korelasyonu	43
Grafik 5: Vitamin D ile Platelet Korelasyonu.....	44
Grafik 6: Vitamin D ile NLO Korelasyonu.....	44
Grafik 7: Vitamin D ile LMO Korelasyonu	44
Grafik 8: Vitamin D ile PLO Korelasyonu	45
Grafik 9: Vitamin D ile PDW Korelasyonu	45
Grafik 10: Vitamin D ile SII Index Korelasyonu	45
Grafik 11: 25-OH D Vitamin ile Bazı Parametrelerin Korelasyonel Karşılaştırılması	46
Grafik 12: Cinsiyete Göre 25-OH D Vitamin ile Bazı Parametrelerin Korelasyonel Karşılaştırılması	48

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı hastanemizin çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran çocuklarda 25-hidroksi vitamin D düzeyi ile hemogram parametreleri ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkiyi değerlendirerek bu vitamin düzeyinin sistemik inflamasyon göstergeleri üzerindeki olası etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metotlar: 2020 ve 2025 Ocak ayları arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, 25-hidroksi vitamin D düzeyi ölçülmüş, 1-18 yaş arası çocukların verileri kullanılarak bu tek merkezli, kesitsel ve retrospektif çalışma gerçekleştirildi. Hemogram parametreleri, akut faz reaktanları ve biyokimyasal göstergeler ile 25- hidroksi vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkiler analiz edildi. Hastalar 25-hidroksi vitamin D düzeyine göre (eksiklik, yetersizlik ve normal) üç gruba ayrıldı, ayrıca yaş gruplarına göre sınıflandırılarak birbiriyle karşılaştırıldı. Gruplar arası hemogram ve akut faz parametreleri ile kalsiyum, fosfat, magnezyum, parathormon ve 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1.779 çocuğun, %54,5'i kız olup, yaş ortalaması $9,1 \pm 4,9$ yıl ve 25- hidroksi vitamin D düzeyi ortalaması $19,8 \pm 9,2$ ng/ml olarak saptandı. 25-hidroksi vitamin D düzeyinin yaş ile ayrıca hemoglobin, mutlak nötrofil sayısı, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, trombosit dağılım genişliği ve sistemik immün-inflamasyon indeksi arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. Mutlak lenfosit sayısı, monosit ve platelet sayıları, lenfosit monosit oranı ile ise pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Yapmış olduğumuz çalışmada, çocuklarda 25- hidroksi vitamin D düzeyinin yaş ve hemogram parametreleri ile anlamlı ilişkiler gösterdiği ve sistemik inflamasyon üzerindeki etkisini ortaya koyan bulgular elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, İnflamasyon, Vitamin D

ABSTRACT

Purpose:The aim of this study is to evaluate the relationship between 25-hydroxy vitamin D levels and hemogram parameters and acute-phase reactants in children who presented to the pediatric outpatient clinic of our hospital, and to investigate the potential effects of this vitamin level on systemic inflammation indicators.

Materials and Methods:This single-center, cross-sectional, and retrospective study was conducted using the data of children aged 1 to 18 years who presented to the Pediatric Health and Diseases Outpatient Clinic of the University of Health Sciences, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, between January 2020 and January 2025 and had their 25-hydroxy vitamin D levels measured. The relationships between 25-hydroxy vitamin D levels and hemogram parameters, acute-phase reactants, and biochemical indicators were analyzed. Patients were categorized into three groups based on their 25-hydroxy vitamin D levels (deficiency, insufficiency, and normal), and further classified by age groups for comparative analysis. The associations among hemogram and acute-phase parameters, as well as calcium, phosphate, magnesium, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D levels, were investigated across these groups.

Results:Among the 1,779 children included in the study, 54.5% were female, with a mean age of 9.1 ± 4.9 years and a mean 25-hydroxy vitamin D level of 19.8 ± 9.2 ng/mL. A significant negative correlation was observed between 25-hydroxy vitamin D levels and age, hemoglobin, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, platelet distribution width, and systemic immune-inflammation index. On the other hand, a significant positive correlation was found with absolute lymphocyte count, monocyte and platelet counts, and lymphocyte-to-monocyte ratio.

Conclusion:Our findings demonstrate that 25-hydroxy vitamin D levels in children are significantly associated with age and hemogram parameters, and provide evidence supporting its potential impact on systemic inflammation.

Keywords: C-reactive protein, Inflammation, Vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D, yağda çözünebilen, steroid yapıda bir prohormondur ve klasik olarak kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunun sağlanması gibi görevlerle ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin yalnızca iskelet sistemi değil, bağışıklık, endokrin, kardiyovasküler ve nörolojik sistemler üzerinde de çok yönlü düzenleyici etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. D vitamini sentezi, insan vücudunda esas olarak güneş ışığına bağlı olarak ciltte başlayan fotokimyasal bir süreçtir. Bu süreç hem endojen hem de eksojen yollarla gerçekleşebilmekle birlikte, fizyolojik açıdan en etkin kaynak endojen sentezdir (1, 2). D vitamini sentezinin etkinliği; güneş ışığına maruz kalma süresi, Ultraviyole B (UVB) yoğunluğu, mevsim, enlem, yaş ve cilt pigmentasyonu gibi birçok çevresel ve bireysel faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (1, 2).

D vitamini eksikliği, dünya genelinde çocukluk çağında sık görülen bir durumdur. Bu durum, yalnızca raşitizm gibi klasik iskelet sistemi bozukluklarına yol açmakla kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sistemi işlevi, solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık ve otoimmün hastalık gelişimi gibi çok sayıda sistemik etki ile ilişkilendirilmektedir (3, 4).

Pediyatrik popülasyonda D vitamini düzeyleri açısından kabul gören eşik değerlere göre: 25(OH)D düzeyi <12 ng/mL: eksiklik (deficiency), 12–20 ng/mL: yetersizlik (insufficiency), >20 ng/mL: yeterli kabul edilmektedir (5). Küresel düzeyde yapılan çalışmalarda, çocuklarda D vitamini eksikliği insidansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte oldukça yüksektir (6).

D vitamini, kemik metabolizması üzerindeki klasik etkilerinin ötesinde, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Otoimmün hastalıklar bağlamında, serum D vitamini düzeyleri ile D vitamini reseptör (VDR) genindeki polimorfizmler arasında, hastalıkların insidansı ve klinik şiddetiyle anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Bu durum, D vitamininin bağışıklık yanıtlarının modülasyonundaki potansiyel etkilerini ortaya koymaktadır (7).

Moleküler düzeyde, aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ (kalsitriol), bağışıklık hücreleri üzerinde çeşitli etkiler gösterir. Kalsitriol, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ederek antijen sunum kapasitesini azaltır ve böylece

T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu engeller. Ayrıca, T yardımcı hücrelerin Th1 ve Th17 alt gruplarının proliferasyonunu baskımlarken, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) gelişimini teşvik eder. Bu immün modülasyon, otoimmün yanıtların kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynar (8).

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliği ile Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Tip 1 Diyabet ve Multipl Skleroz gibi çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, D vitamini düzeylerinin izlenmesi ve gerekirse takviye edilmesinin, otoimmün hastalıkların önlenmesi ve yönetiminde önemli olabileceğini düşündürmektedir (9, 10).

D vitamini eksikliği, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi hematolojik inflamasyon belirteçleriyle yakından ilişkilidir. Bu oranlar, sistemik inflamasyonun dolaylı göstergeleri olarak kabul edilmekte olup, düşük D vitamini düzeyleri ile anlamlı düzeyde artış gösterebilmektedir (11). Bunun yanı sıra, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi parametrelerde de D vitamini düzeylerine bağlı değişimler bildirilmiştir. Yüksek RDW değerleri, hematopoetik sistemin disfonksiyonunu ve kronik inflamatuvar durumu yansıtabilirken, MPV artışı, trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Bu parametrelerdeki bozulma, özellikle D vitamini eksikliğinin hematolojik düzeydeki etkilerine dair önemli ipuçları sunmaktadır (12, 13).

C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz yanıtını yansıtan parametrelerin düzeyleri, düşük serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (11, 14). 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri düştükçe, prokalsitonin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (15). Yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis hastalarında D vitamini eksikliği olan bireylerde prokalsitonin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve bu hastalarda mortalite oranlarının arttığı bildirilmiştir (15).

D vitamini düzeyi akut faz reaktanları ve hemogram parametreleri arasında korelasyon olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (11, 14-17). Bizim de çalışmamızda bu korelasyon araştırılmıştır. Çalışmamızda görece olarak daha ucuz ve bakılması kolay parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmamıza 1 Ocak 2020 ve 1 Ocak

2025 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine gelen 1-18 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Kronik hastalıkları, genetik hastalıkları, metabolik hastalıkları ve/veya akut enfeksiyonları olan çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. D vitamini düzeyinin akut faz parametreleri ve hemogram parametrelerine olan etkisi incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ TANIMI ve TARİHÇESİ

D vitamini, esasen steroid yapıda bir prohormon olup, insan vücudunda kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde hayati bir rol oynar. Yağda çözünebilen bu bileşik, başlıca iki şekilde bulunur: D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) (11). Ergokalsiferol (D2 vitamini), özellikle mantarlarda yoğun olarak bulunan bir sterol olan ergosterolün ultraviyole ışınlar maruz bırakılmasıyla sentezlenen bitki kökenli bir D vitamini formudur (12).

D3 vitamini, ciltte güneş ışığının ultraviyole B (UVB) spektrumuna (290–315 nm) maruz kalmasıyla 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Gerek güneş ışığıyla sentezlenen gerekse besin yoluyla alınan D vitamini, karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] ve ardından böbreklerde 1,25-dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)₂D] dönüştürülerek biyolojik olarak aktif hâle gelir (18).

D vitamini, 20. yüzyılın başlarında raşitizm hastalığına karşı verilen mücadele kapsamında keşfedilmiş ve zamanla yalnızca kemik sağlığı için değil, aynı zamanda bağışıklık, kardiyovasküler sistem ve endokrin fonksiyonlar üzerinde de önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır. D vitamini ile ilgili ilk bilimsel gelişmeler, 19. yüzyılın sonlarında sanayileşmiş şehirlerde yaşayan çocuklarda yaygın olarak görülen raşitizmin artış göstermesiyle başlamıştır. Bu hastalığın, kemik deformiteleri ve büyüme geriliği gibi ciddi klinik bulgularla kendini gösterdiği gözlemlenmiştir (3). Sir Edward Mellanby, 1919 yılında köpekler üzerinde yaptığı çalışmalarda raşitizmin, yağda çözünen bir faktör eksikliğinden kaynaklandığını ortaya koyarak, bu maddenin daha sonra D vitamini olarak adlandırılacak bileşik olduğunu öne sürmüştür (19).

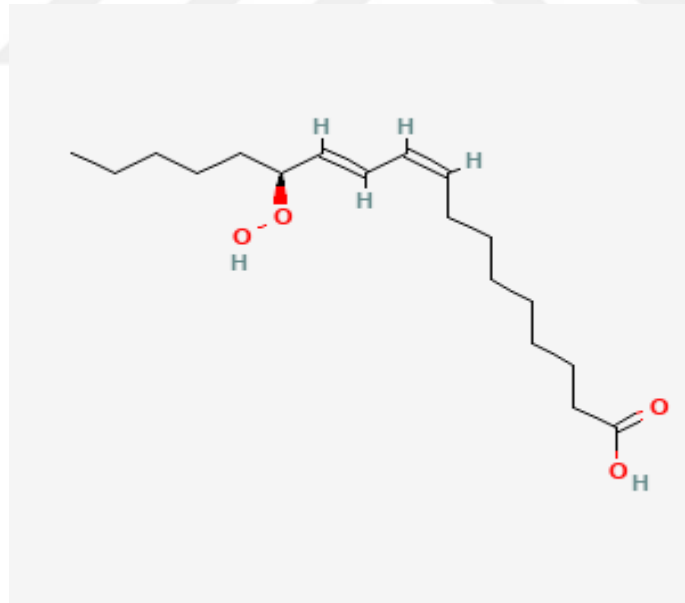
Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, ultraviyole (UVB) ışınlarının deride D vitamini sentezini uyardığını ortaya koymuştur. 1928 yılında Adolf Windaus, D vitamininin kimyasal yapısını aydınlatmış ve bu çalışmaları sayesinde 1928 Nobel Kimya Ödülü'ne layık görülmüştür. Windaus'un katkıları, D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) formlarının birbirinden ayrıştırılmasını da mümkün kılmıştır (20).

D vitamini metabolizması üzerine 1950'den sonra yapılan ileri biyokimyasal araştırmalar, D vitamininin yalnızca bir vitamin değil, aynı zamanda hormon benzeri

bir prohormon olduğunu ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] ve 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂D] gibi aktif metabolitleri aracılığıyla etkilerini gösterdiğini ortaya koymuştur (21, 22).

2.2. D VİTAMİNİ MOLEKÜL YAPISI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

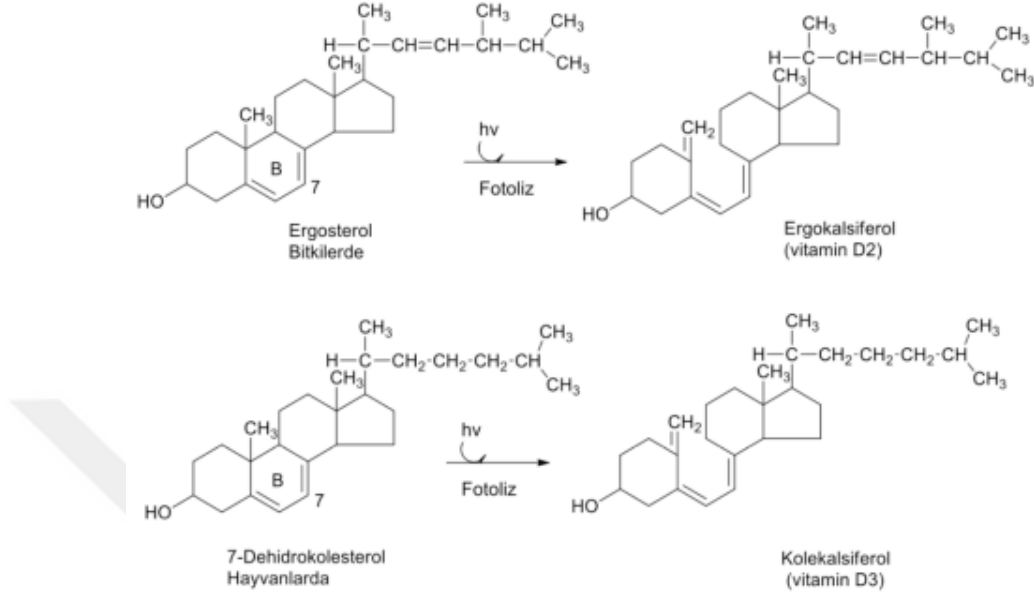
Moleküler olarak D vitamini, steran çekirdeği taşıyan bir sekosteroiddir. "Sekosteroid" terimi, klasik dört halkalı steroid yapısındaki B halkasının fotokimyasal olarak açılması sonucu oluşan yapıyı tanımlar. Bu yapı, 6-5-6 halkalı tipik steroid çekirdeğinden farklı olarak 6-5 açık halka düzeni içerir (23) (Şekil 1). D3 vitamini (kolekalsiferol), insan derisinde 7-dehidrokolesterolün ultraviyole B (UVB) ışınları (290–315 nm) aracılığıyla fotoliz yoluyla açılarak previtamin D₃'e, ardından termal izomerizasyon ile kolekalsiferol formuna dönüşmesiyle oluşur. Kolekalsiferolün moleküler formülü C₂₇H₄₄O'dur ve yapısal olarak kolesterole benzerdir. Yapının temel özellikleri arasında uzun, doymamış bir yan zincir ve A halkasında oluşan açık bağ sistemi yer alır (18).



Şekil 1: 7-Dehidrokolestrol Molekülü

D₂ vitamini (ergokalsiferol) ise, ergosterol adlı mantar kaynaklı sterolden, UV ışınları etkisiyle benzer bir süreçle elde edilir. Moleküler formülü C₂₈H₄₄O olan ergokalsiferol, yan zincisinde D₃ formuna kıyasla bir çift bağ ve metil grubu içerir (25)

(Şekil 2). Bu yapısal farklılıklar, D₂ ve D₃ vitaminlerinin vücutta farklı biyoyararlanım düzeylerine ve reseptör afinitelerine sahip olmasına yol açar (26).



Şekil 2: Vitamin D₂ ve Vitamin D₃ Molekülü

Her iki form da karaciğerde 25-hidroksilasyon ile 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] formuna dönüştürülür. Daha sonra böbrekte 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi aracılığıyla aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D], yani kalsitriol sentezlenir. Kalsitriol, çekirdek içi Vitamin D Reseptörü (VDR) ile etkileşerek gen ekspresyonunu düzenler (27).

2.3. D VİTAMİNİ SENTEZİ

D vitamininin iki ana formu vardır: kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve ergokalsiferol (D₂ vitamini). Bunlardan D₃ formu, insan cildinde güneş ışığındaki ultraviyole B (UVB, 290–315 nm) ışınlarıyla sentezlenirken, D₂ formu ise bitkisel kaynaklı ergosterolün UV ışınlarıyla ışınlanması sonucu oluşur (18).

2.3.1. Ciltte Başlayan Sentez:

Cildin epidermis tabakasında yer alan 7-dehidrokolesterol, UVB ışınlarının etkisiyle previtamin D₃'e dönüşür. Previtamin D₃, vücut sıcaklığı sayesinde kısa sürede

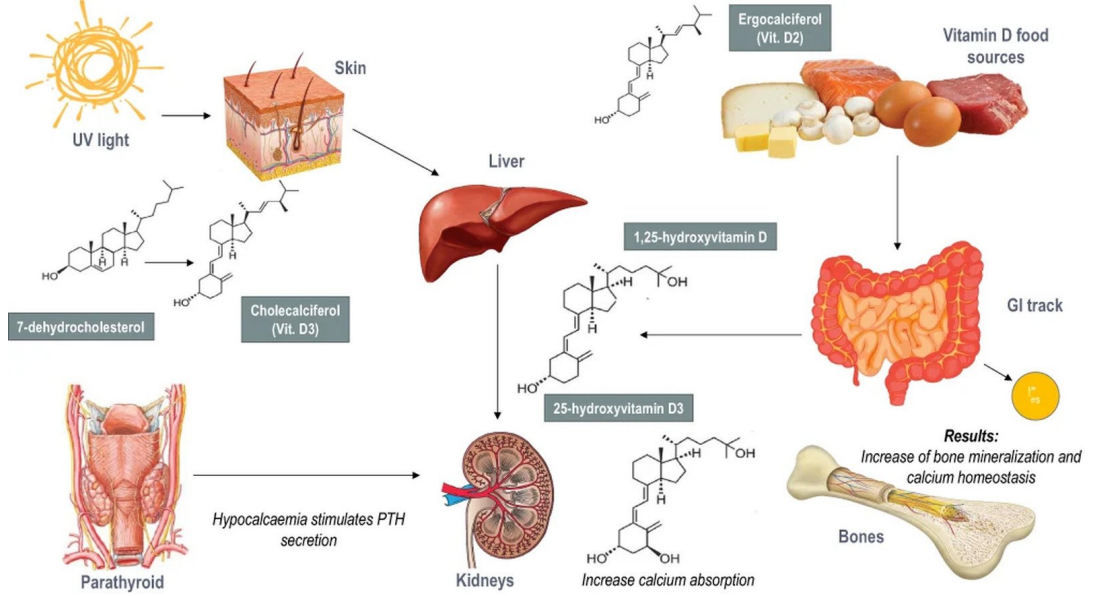
kolekalsiferol (vitamin D₃) formuna izomerize olur. Bu süreç spontan gerçekleşir ve biyolojik olarak inaktif olan kolekalsiferol, daha sonra dolaşıma geçerek taşıyıcı protein olan vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile taşınır (2).

2.3.2. Karaciğer (Hepatik) Dönüşüm:

Kandaki kolekalsiferol, karaciğere ulaştığında burada 25-hidroksilaz (CYP2R1) enzimi aracılığıyla 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] formuna hidroksillenir. Bu metabolit, serumda en uzun yarı ömre sahip form olduğu için D vitamini düzeyinin değerlendirilmesinde temel biyobelirteç olarak kullanılır (28).

2.3.3. Böbrek (Renal) Aktivasyon:

25(OH)D, bir sonraki aşamada böbreklere taşınır ve burada 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D], yani aktif D vitamini (kalsitriol) formuna dönüştürülür (Şekil 3). Bu dönüşüm süreci, paratiroid hormonu (PTH) tarafından uyarılırken, fosfat ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından baskılanır (18).



Şekil 3: D Vitamin Sentezi

2.4. D VİTAMİNİN BİYOLOJİK ROLÜ

D vitamini, klasik olarak kemik metabolizması ile ilişkilendirilmiş olsa da, son yıllarda yapılan çalışmalar bu molekülün çok daha geniş kapsamlı biyolojik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Biyolojik olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$], bir steroid hormon gibi davranır ve hücre içi vitamin D reseptörü (VDR) ile etkileşime girerek birçok dokuda gen ekspresyonunu düzenler (29).

2.4.1. Kemik Sağlığı ve Mineralizasyon

D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$], bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak bu minerallerin serum düzeylerini yükseltir. Bu durum, osteoblastların kemik matriksine kalsiyum ve fosfat yerleştirmesi için gerekli biyokimyasal ortamı sağlar (18, 27).

D vitamini eksikliği durumunda, intestinal kalsiyum emilimi ciddi oranda azalır; bu da hipokalsemiye ve sekonder hiperparatiroidizme yol açar. Sonuç olarak, parathormon (PTH) düzeyleri yükselerek kemikten kalsiyum mobilizasyonunu uyarır. Bu süreç, uzun vadede kemik mineral yoğunluğunun azalmasına, osteomalazi (yetişkinlerde) ve raşitizm (çocuklarda) gibi mineralizasyon bozukluklarına neden olur (2, 30).

Ayrıca D vitamini, kemikteki osteoblast ve osteoklast aktivitesini dengeleyerek kemik döngüsünün düzenlenmesine katkıda bulunur. D vitaminine duyarlı genlerin ekspresyonunu modüle ederek osteoblast farklılaşmasını ve matürasyonunu destekler. Aynı zamanda, kemik yıkım sürecini kontrol altında tutan osteoklastogenezi de dolaylı yollarla etkileyebilir(31). Sonuç olarak, D vitamini yeterliliği; kemik mineralizasyonunun sürekliliği, kemik dokusunun sağlamlığı ve kırık riskinin azaltılması açısından vazgeçilmez bir faktördür (2, 18, 31).

2.4.2. Bağışıklık Sisteminin Modülasyonu

Son yıllarda yapılan çalışmalar T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler dahil olmak üzere birçok immün hücrenin D vitamini reseptörü (VDR) taşıdığını ve 1- α hidroksilaz enzimi eksprese ederek D vitaminini aktif formuna lokal olarak dönüştürebildiğini göstermiştir (32, 33). Bu sayede D vitamini, doğuştan gelen ve

kazanılmış bağışıklık yanıtlarını modüle ederek bir yandan antimikrobiyal savunmayı güçlendirebilmekte, diğer yandan gerektiğinde aşırı inflamatuvar tepkileri baskılayarak immün toleransa katkı sağlayabilmektedir (34). Nitekim, D vitamini eksikliğinin çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimi ve şiddetiyle ilişkilendirilmiş olması, bu vitaminin immün homeostazdaki kritik rolünü desteklemektedir (35).

2.4.2.1. Th1 Lenfositleri (T Helper 1 Hücreleri):

Th1 hücreleri, hücresel bağışıklığın temel yönlendiricilerinden olup interferon- γ (IFN- γ) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinler salgılayarak makrofaj aktivasyonu ve sitotoksik T hücre yanıtlarını destekler. D vitamini, Th1 yanıtlarını baskılayıcı etki gösterir. Kalsitriol, aktif Th1 hücrelerinde IL-2, IFN- γ ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) üretimini azaltmaktadır(34). Örneğin, in vitro çalışmalarda 1,25(OH)₂D₃ varlığında aktive edilmiş T hücrelerinin IFN- γ gibi pro-inflamatuvar sitokinleri belirgin biçimde daha düşük düzeyde ürettiği gösterilmiştir(35). D vitamini ayrıca dendritik hücrelerde IL-12 üretimini azaltarak Th1 farklılaşmasını dolaylı yoldan engeller (34). Sonuç olarak, D vitamini Th1 hücre gelişimi ve fonksiyonunu baskılayarak hücresel immün yanıtları törpüler ve aşırı inflamasyon ile doku hasarını önlemeye yardımcı olur (36). Bu etkinin otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda yararlı olabileceği düşünülmektedir (37, 38).

2.4.2.2. Th2 Lenfositleri (T Helper 2 Hücreleri)

Th2 hücreleri, humoral immünite ve alerjik yanıtların düzenlenmesinde rol oynayan IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinleri üretir. D vitamini, Th1/Th17 eksenini baskılayarak immün yanıtın Th2 yönüne kaymasına zemin hazırlar (39). Kalsitriol maruziyeti altında T hücreleri, Th1 hücrelerine ait sitokinleri azalırken Th2 hücrelerinin karakteristik sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-9 ve IL-13'ü nispeten artırılmış düzeyde üretir (34). Bu durum, D vitamini varlığında bağışıklık tepkilerinin daha fazla Th2 ağırlıklı hale gelebildiğini göstermektedir. Nitekim bazı araştırmalar D vitamini uygulamasının Th2 yanıtlarını ve antikör üretimini desteklerken Th1 aracılı inflamatuvar süreçleri sınırladığını bildirmektedir (34). Bununla birlikte, D vitamininin Th2 üzerindeki etkisi dengeleyicidir; yani, Th1'in baskılanması bağlamında Th2 yanıtının göreceli olarak ön plana çıkması, aşırı inflamasyonun

dizginlenmesi amacına hizmet etmektedir. Bu sayede D vitamini, immün yanıtın profilini değiştirerek alerjik olmayan bir tolerans ortamı oluşmasına katkıda bulunur (40, 41).

2.4.2.3. Th17 Lenfositleri

Th17 hücreleri, özellikle IL-17, IL-21 ve IL-22 salgılayarak nötrofilik inflamasyonu ve otoimmün reaksiyonları tetikleyebilen bir T helper alt grubudur. D vitamini, Th17 hücrelerinin farklılaşması ve etkinliğini önemli ölçüde baskılar. Kalsitriolün dendritik hücrelerde IL-23 ve IL-6 gibi Th17 gelişimi için kritik olan sitokinlerin üretimini azalttığı, böylece Th17 yanıtının induksiyonunu engellediği saptanmıştır (42). Ayrıca, 1,25(OH)₂D₃ doğrudan Th17 hücrelerinin fonksiyonlarını da dizginleyerek IL-17 ve IL-21 salgılanmasını azaltır (42). D vitamini aracılığıyla Th17 cevabının zayıflaması, proinflamatuvar doku hasarı ve otoimmün süreçlerin kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Bu nedenle D vitamini, Th17 kaynaklı sitokin fırtınalarını yatıştırarak immün yanıtın daha dengeli ve kontrollü olmasını sağlar (43, 44).

2.4.2.4. Düzenleyici T (Treg) Hücreleri

Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler), FoxP3 transkripsiyon faktörü eksprese eden ve IL-10 ile TGF- β gibi immün baskılayıcı sitokinler salarak otoimmüniteyi ve aşırı inflamasyonu önleyen özel bir T hücre alt popülasyonudur. D vitamini, Treg hücrelerinin gelişimini ve işlevini teşvik eden önemli bir faktördür. Kalsitriol etkisi altındaki antijen sunucu hücreler (özellikle dendritik hücreler), düşük düzeyde kostimülatör molekül ve IL-12/IL-23 sunarken yüksek düzeyde IL-10 üretir; bu naif T hücrelerinin FoxP3⁺ Treg fenotipine yönelmesini sağlar (42). İn vitro çalışmalarda D vitamininin Treg hücre sayısını ve baskılayıcı aktivitesini artırdığı, örneğin 1,25(OH)₂D₃ varlığında T hücrelerinden IL-10 salımının arttığı gösterilmiştir (35). Klinik gözlemler de bu durumu desteklemektedir: Yüksek D vitamini düzeylerine sahip bireylerde periferik Treg fonksiyonlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir (42). D vitamini takviyesinin Treg oranlarını artırıp efektör T hücre tepkilerini baskıladığı, dolayısıyla toleransın güçlenmesine katkıda bulunduğu deneysel modellerle de doğrulanmıştır (42). Özetle, D vitamini Treg hücrelerini nicelik ve nitelik olarak

destekleyerek immün yanıtın aşırılığını frenler ve otoantijenlere karşı bağışıklık toleransının sürdürülmesine yardımcı olur (36, 45).

2.4.2.5. B Lenfositleri

B hücreleri, antikor üretimi ve antijen sunumu yoluyla humoral bağışıklığın temelini oluşturur. D vitamini, B lenfositlerin aktivasyon ve farklılaşma süreçlerini çok yönlü olarak etkiler. Aktive B hücreleri VDR ekspresyonunu artırabildiğinden, 1,25(OH)₂D₃ doğrudan B hücrelerine etki edebilir (35). Kalsitriol, özellikle aktive B hücrelerinde ve plazmablastlarda apoptozu indükleyerek, bunların uzun ömürlü hafıza B hücrelerine dönüşümünü ve antikor üreten plazma hücrelerine farklılaşmasını engeller (35, 42). Bu etkinin bir sonucu olarak, D vitamini yüksek olduğu durumlarda immün yanıt sırasında üretilen immünoglobulin miktarlarında azalma gözlemlenebilir; nitekim in vitro çalışmalarda D vitamini sinyalinin B hücrelerinden salgılanan antikorların düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (35). Dahası, D vitamini B hücrelerinin düzenleyici fenotip kazanmasına da katkıda bulunabilir. Bazı araştırmalar, 1,25(OH)₂D₃ D vitamin varlığında B hücrelerinin IL-10 salgılama kapasitesinin arttığını ve bu yolla regülatör B hücresi (Breg) adı verilen, immün yanıtı baskılayıcı hücrelerin fonksiyonel aktivitesinin yükseldiğini bildirmektedir (42). Ancak D vitamini'nin B hücreleri üzerindeki etkilerinin in vivo koşullardaki yansımaları karmaşık olup, doz ve bağlamlara göre değişebileceği için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (42). Genel tablo itibarıyla, D vitamini B hücre yanıtını kontrol altına alarak aşırı veya otoantikor aracılı reaksiyonları dizginlemekte ve böylece bağışıklık sisteminin dengesini korumaktadır (46, 47).

2.4.2.6. Makrofajlar

Makrofajlar, monosit kökenli fagositik hücreler olarak patojenlerin tanınması ve yok edilmesi, antijen sunumu ve inflamatuvar mediyatörlerin salınması gibi görevler üstlenirler. D vitamini, makrofajların hem farklılaşma hem de işlevlerini modüle eder. 1,25(OH)₂D₃ D vitamini, monositlerin makrofajlara dönüşümünü hızlandırabildiği gibi, enfeksiyöz uyarılar altında bu hücrelerde 1- α hidroksilaz ekspresyonunu artırarak lokal kalsitriol üretimini güçlendirir (35). Bu mekanizma, enfeksiyon sırasında makrofajların kendi kendilerini D vitamini ile aktive edebilmelerini ve bu sayede

mikroplara karşı savunmayı artırabilmelerini sağlar. Nitekim D vitamini, makrofaj ve monositlerde antimikrobiyal peptid olan katelisidin üretimini indükleyerek ve fagositik aktiviteyi destekleyerek, örneğin *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenlere karşı öldürücü kapasiteyi yükseltir (35). Bunun yanında, D vitamini makrofajların salgıladığı sitokin desenini de değiştirir. Kalsitriol, klasik (M1 tipi) inflamatuvar makrofajlardan salgılanan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri baskılamaktadır (42). Bu azalma, enfeksiyonla mücadelede gerekli olan inflamasyonu tamamen ortadan kaldırmadan, aşırı ve dokuya zarar verici sitokin fırtınalarını önleyici bir etki olarak değerlendirilebilir. D vitamini ayrıca makrofajların antijen sunumu kapasitesini de dolaylı olarak etkiler; örneğin kalsitriol, makrofajların ve diğer antijen sunucu hücrelerin daha az IL-12 salgılamasına yol açarak adaptif bağışıklık yanıtının proinflamatuvar yönde aşırı uyarılmasını engeller (42). Sonuç olarak D vitamini, makrofajları bir yandan antimikrobiyal açıdan desteklerken, diğer yandan aşırı inflamatuvar tepkileri törpüleyerek bağışıklık tepkisinin kontrol altında tutulmasına katkıda bulunur (48-50).

2.4.2.7. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler (DH'ler), yabancı antijenleri tanıyarak işleyen ve T hücrelerine sunarak adaptif yanıtı başlatan profesyonel antijen sunucu hücrelerdir (35). Dendritik hücreler cilt, periferik kan, mukozal yüzeyler, interstisyel dokular ile hem lenfoid hem de lenfoid olmayan dokular dahil olmak üzere vücudun çok çeşitli anatomik bölgelerinde yaygın şekilde bulunurlar (51). D vitamini, dendritik hücre gelişimi ve fonksiyonu üzerinde güçlü bir tolerajenik etki gösterir. 1,25(OH) D vitamini, dendritik hücrelerin olgunlaşma sürecine müdahale ederek onların klasik uyarıcı fenotip yerine “yarı-olgun” veya tolerojenik bir fenotip kazanmasına yol açar (35).

Bu değişim birkaç belirti ile karakterizedir: D vitamini etkisi altındaki DH'ler, yüzeylerinde MHC-sınıf II ve kostimülatör molekülüleri (CD80, CD86, CD40) normalden daha düşük düzeyde ifade eder ve IL-12, IL-23 gibi T hücre aktivasyonu ve Th1/Th17 farklılaşması için kritik sitokinleri çok daha az salgılar (42). Bunun aksine, inhibitör yüzey molekülünün (örn. PD-L1) ve IL-10 gibi toleransı teşvik edici sitokinlerin üretimi artmıştır (42). Tolerajenik fenotipteki bu dendritik hücreler, T hücreleriyle etkileşimlerinde farklı sonuçlar doğurur: T hücre proliferasyonunun

zayıflaması veya anarjiye uğraması, hatta bazı otoreaktif T hücrelerin apoptoza gitmesi söz konusu olabilir (42). Özetle, D vitamini dendritik hücreleri adeta bağışıklığın “fren” mekanizmasına dönüştürür: onların uyarıcı kapasitesini kısip tolerans yönlendirici özelliklerini güçlendirerek, immün yanıtın çok daha kontrollü ve kendine karşı toleranslı bir şekilde şekillenmesini sağlar (35). Bu etkinin, otoimmün hastalıkların önlenmesi ve inflamasyonun dizginlenmesinde temel bir rol oynadığı düşünülmektedir (52, 53).

2.4.2.8. Doğal Öldürücü (NK) Hücreler

Doğal öldürücü (NK) hücreler, özellikle virüs enfeksiyonlarına karşı erken dönemde yanıt veren ve tümör hücrelerini tanıyıp öldürebilen, sitotoksik granüller ve IFN- γ gibi sitokinler salgılayan doğuştan bağışıklık hücreleridir. NK hücreleri de D vitamini sinyallerine duyarlıdır; bu hücreler VDR eksprese eder ve D vitamini durumundaki değişikliklere yanıt verebilir. D vitamini eksikliğinin NK hücreleri üzerine olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Örneğin, ağır D vitamini eksikliği olan bireylerde periferik kanda dolaşan NK hücresi sayısının belirgin biçimde azaldığı (hafif NK lenfopenisi geliştiği) bildirilmektedir(54). Bu durum, D vitamininin NK hücrelerinin hayatta kalması ve/veya gelişimi için destekleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. D vitamini yeterliliğinde ise NK hücre fonksiyonlarının daha optimal seyrettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (34). Ancak D vitamininin NK hücreler üzerindeki etkileri bağlam ve doza bağlı olarak çift yönlü olabilir. İn vitro ortamlarda çok yüksek doz 1,25(OH) D vitamini verilmesinin NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi ve sitokin salgısını bir miktar azaltabildiği rapor edilmiştir (55). Bu verilere rağmen, genel konsensus D vitamininin NK hücre cevabını dengeleyici ve enfeksiyonlara karşı destekleyici olduğudur. Yeterli D vitamini düzeyleri, NK hücrelerinin hem sayı hem de fonksiyon açısından optimum düzeyde kalmasına yardım ederek erken dönemde viral enfeksiyonlara karşı etkin bir doğal bağışıklık yanıtı oluşmasını sağlar (54). Böylece D vitamini, NK hücreleri üzerinden de bağışıklık sisteminin ilk basamak savunmasını güçlendirirken, gerektiğinde aşırı sitotoksisiteyi kontrol ederek doku hasarını engelleyebilir (33, 48, 56).

Sonuç olarak, D vitamini, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sisteminde önemli bir düzenleyici rol oynar (37). D vitamini bağışıklık sisteminin homeostazını

korumada ve aşırı inflamatuvar yanıtların önlenmesinde anahtar bir role sahiptir. Düşük D vitamini düzeyleri, enfeksiyonlara yatkınlığı artırmakta ve otoimmün hastalıkların patogenezeine katkıda bulunabilmektedir (37).

2.4.3. Hücresel Proliferasyon ve Farklılaşma

D vitamini, birçok hücre tipinde apoptoz (programlı hücre ölümü), farklılaşma ve proliferasyon süreçlerinde yer alır. Bu nedenle bazı kanser türlerinin (örneğin kolorektal, prostat ve meme kanseri) patofizyolojisinde D vitamini düzeylerinin koruyucu rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (57).

2.4.4. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

D vitamini eksikliği ile hipertansiyon, endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz arasında ilişkiler saptanmıştır. D vitamininin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) üzerinde baskılayıcı etkisi, bu alandaki koruyucu potansiyelini göstermektedir (58).

2.5. D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE YETERSİZLİĞİ

2.5.1. D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği Tanımı

Çocuklarda D vitamini durumu, serum 25-hidroksi D vitamini [25(OH)D] düzeyine göre değerlendirilir. Sağlık Bakanlığının 2018 tarihli "D Vitamini Desteğinin ve Programının Uygulanması Rehberi" ve "Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği" verilerine göre:

Eksiklik: <12 ng/mL

Yetersizlik: 12–20 ng/mL

Yeterli Düzey: 20–100 ng/mL

Toksik Düzey: 100 ng/mL (hiperkalsemi ve PTH supresyonu ile birlikte)

Bu sınıflandırma, çocuklarda D vitamini durumunun değerlendirilmesinde klinik kararlar için bir rehber olarak kullanılmaktadır (59, 60).

2.5.2. D Vitamini eksikliği ve Yetersizliği Epidemiyolojisi

D vitamini eksikliği, dünya genelinde çocuk sağlığını tehdit eden yaygın halk sağlığı sorunlarından biridir. Özellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde yetersiz güneş ışığına maruz kalma, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik faktörler, d vitamini düzeylerini doğrudan etkilemektedir (61).

Türkiyede ve dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalar, çocukluk çağında D vitamini eksikliğinin yaygınlığını ortaya koymaktadır. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2018 tarihli "D Vitamini Desteğinin ve Programının Uygulanması Rehberi" nde belirtildiği üzere, ülkemizde 1 yaş altı bebeklerde yürütülen tarama çalışmaları, D vitamini eksikliğinin bölgesel ve mevsimsel farklılıklar göstermekle birlikte %10–40 arasında değişebildiğini ortaya koymuştur. Bu oran, özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde, kış aylarında daha yüksek seyretmektedir (59).

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği (ÇEDD) tarafından da bildirildiği üzere, raşitizm vakalarında son yıllarda artış gözlenmektedir. Dernek, D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmin, Türkiye'nin bazı bölgelerinde beş yaş altı çocuklarda %10'u aşan prevalansa ulaştığını belirtmektedir (ÇEDD, 2002). Bu durum, hem profilaktik D vitamini desteğinin yeterince yaygınlaştırılamaması hem de toplumda farkındalık eksikliği ile ilişkilendirilmektedir (60).

Uluslararası veriler de benzer eğilimler göstermektedir. Örneğin, Holick ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletlerinde 1–11 yaş arası çocukların yaklaşık %61'inin serum 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL'nin altında olduğu, dolayısıyla D vitamini eksikliği ya da yetersizliği kapsamında değerlendirildiği bildirilmiştir (62).

Bu bağlamda, çocuklarda D vitamini eksikliğinin yaygınlığı; iklim koşulları, giyinme tarzı, güneşe çıkma süresi, gebelikte maternal D vitamini durumu ve emzirme süresine kadar pek çok faktörün etkisiyle şekillenmektedir. Epidemiyolojik veriler, koruyucu sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve D vitamini takviyesinin düzenli uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır (59).

2.5.3. D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği Nedenleri

D vitamini eksikliği, dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan bir halk sağlığı sorunudur. Bu eksikliğin gelişmesinde

Çevresel, beslenmeye bağlı ve klinik faktörlerin etkileşimi söz konusudur (63). Özellikle  ocukluk ve adölesan döneminde, büyüme ve kemik gelişiminin hızlandığı dönemlerde D vitamini gereksinimi arttığından, eksiklik riski daha da yüksektir (64).

2.5.3.1. Yetersiz Güneş Işığı Maruziyeti

D vitamini sentezinin en önemli kaynağı ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyettir. Derideki 7-dehidrokolesterol, UVB ışınlarının etkisiyle previtamin D3e, oradan da vitamin D3e dönüşür (11). Ancak; kış aylarında güneş ışığının eğik gelmesi, kapalı hava koşulları, uzun süreli ev içi yaşam, koruyucu giysiler giyilmesi veya dini/kültürel nedenlerle vücudun büyük kısmının örtülmesi gibi durumlar bu sentezi ciddi ölçüde sınırlar (65).

2.5.3.2. Yetersiz Diyetle Alım

D vitamini açısından zengin doğal kaynaklar sınırlıdır. Yağlı balıklar (somon, sardalya), balık yağı, yumurta sarısı ve D vitamini ile güçlendirilmiş gıdalar (süt, tahıllar) baēlıca kaynaklardır. Özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip toplumlarda bu gıdaların tüketimi yetersiz olabilir. Ayrıca, vejetaryen veya vegan diyet uygulayan bireylerde de risk artar (66).

2.5.3.3. Emilim Bozuklukları

Malabsorpsiyon sendromları ( rn. Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kistik fibrozis) D vitamini emilimini bozar. Bu hastalıklarda, özellikle yağda  z nen vitaminlerin (A, D, E, K) emilimi azaldığından, serum D vitamini düzeyleri düşebilir (62).

2.5.3.4. Artmış Metabolik Yıkım

Bazı antiepileptik ilaçlar (fenitoin, fenobarbital) ve glukokortikoidler gibi ilaçlar, D vitamininin karaciğerde ve böbrekte metabolizmasını değiştirerek serum düzeylerinde düşüşe neden olabilir (66). Ayrıca, obez bireylerde D vitamini yağ dokusunda tutulduğundan, biyoyararlanımı azalır (67).

2.5.3.5. Koyu Ten Rengi

Melanin, UVB ışınlarının deriye penetrasyonunu engelleyerek D vitamini sentezini azaltır. Bu nedenle koyu tenli bireylerde, aynı güneş maruziyeti süresi açık tenli bireylere kıyasla daha az D vitamini üretimine yol açar (68).

2.5.3.6. Genetik ve Metabolik Bazı Hastalıklar

D vitamini eksikliği bazı genetik ve metabolik hastalıklarda d vitamini metabolizmasının farklı aşamalarda bozulmasına sebep olur. Vitamin D Bağımlı Raşitizm Tip 1A (VDDR Type 1A), Vitamin D Bağımlı Raşitizm Tip 2A (VDDR Type 2A), X'e Bağlı Hipofosfatemik Raşitizm (XLH) ve Kronik Böbrek Yetmezliği gibi hastalıklar bu durumlara örnek olarak verilebilir (69-72).

2.5.4. D Vitamini Eksikliği Klinik Bulguları

D vitamini eksikliği, yaş gruplarına ve eksikliğin şiddetine bağlı olarak farklı klinik tablolarla kendini gösterebilir. Bu eksiklik, öncelikle kas-iskelet sistemi olmak üzere birçok sistemi etkileyen çok yönlü belirtilere neden olur (65).

2.5.4.1. İskelet Sistemi Bulguları

Raşitizm (rikets): Çocuklarda D vitamini eksikliği en sık olarak raşitizm tablosuyla kendini gösterir. Bu durum, kemik mineralizasyonunun bozulması sonucu ortaya çıkar (65).

Klinik olarak bebeklerde:

Kafatasında yumuşama (kraniotabes)

Gecikmiş fontanel kapanması

Göğüs kafesi deformiteleri (raşitik rosary, pektus karinatum)

Alt ekstremitelerde eğilme (genu varum/genu valgum)

Büyüme geriliği ve geç yürüme gözlemlenebilir (65).

Klinik olarak büyük çocuklarda:

Karpopedal spazmlar

Yaygın uzuv ağrıları

Alt ekstremitelerde deformiteleri

Genel güçsüzlük gözlemlenebilir (73).

Patogeneziine göre raşitizm farklı alt tiplerde sınıflandırılır:

1- Beslenmeye Bağlı (Nutrisyonel) Raşitizm:

Tanım: En yaygın raşitizm türüdür. Yetersiz D vitamini alımı ve/veya güneş ışığına yeterli maruziyetin olmaması sonucu gelişir.

Patofizyoloji: D vitamini eksikliği → bağırsakta kalsiyum emilimi azalır → hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir → kemiklerde mineralizasyon bozulur.

Tedavi: D vitamini ve kalsiyum takviyesi ile tam düzelme mümkündür (65).

2- Tip 1 D Vitamini Bağımlı Raşitizm (VDDR Type 1A)

Tanım: Otozomal resesif kalıtılan nadir bir genetik hastalıktır.

Sebebi: 1 -hidroksilaz (CYP27B1) enzim eksikliği nedeniyle 25(OH)D, aktif forma (1,25(OH)₂D) dönüştürülemez.

Laboratuvar Bulguları: Düşük 1,25(OH)₂D düzeyleri; hipokalsemi ve hipofosfatemi.

Tedavi: Doğrudan aktif D vitamini (kalsitriol) verilmelidir (69, 74).

3-Tip 2 D Vitamini Bağımlı Raşitizm (VDDR Type 2A)

Tanım: D vitamini reseptörüne (VDR) duyarsızlık sonucu gelişir; nadirdir ve genellikle kalıtsaldır.

Sebebi: VDR gen mutasyonları, hedef dokuların D vitaminine yanıt vermesini engeller.

Klinik: şiddetli rikets bulguları + alopesi (sağ dökülmesi) tipiktir.

Tedavi: Yüksek dozda kalsitriol ve kalsiyum desteği gerekir; bazı hastalarda yanıt sınırlıdır (70).

4- Hipofosfatemik Raşitizm

Tanım: Fosfat emilimi ve/veya reabsorpsiyonundaki bozukluklara bağlı gelişir. D vitamininden bağımsızdır.

En sık tipi: X'e bağlı hipofosfatemik rikets (XLH).

Sebeup: FGF23 düzeylerinin artışı → böbrekten fosfat kaybı ve 1 -hidroksilaz baskılanması.

Laboratuvar Bulguları: Hipofosfatemi + normal veya düşük 1,25(OH)₂D düzeyleri.

Tedavi: Oral fosfat ve kalsitriol kombinasyonu; yeni nesil tedavide FGF23 inhibitörleri ( rne in burosumab) kullanılmaktadır (71).

Osteomalazi: Ergenlerde ve erişkinlerde görülen tablo olup, mineralizasyon bozukluğuna ba lı kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk ve yürüyüş bozuklukları ile karakterizedir (18).

2.5.4.2. Kas Bulguları

Hipotoni (kas gev ekli i)

Motor gelişim geriliği

Kas ağrıları ve kramplar

Yürümede gecikme

Bu belirtiler, D vitamininin kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerindeki düzenleyici etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişir (4, 18, 65).

2.5.4.3. Hipokalsemiye Ba lı Bulgular

Tetani (el ve ayakta kasılmalar)

Konvülsiyonlar (nöbetler)

Laringospazm (nefes darlığı atakları)

Paresteziler (karıncalanma hissi)

Bu belirtiler, D vitamini eksikliğine ba lı sekonder hipoparatiroidizm ve hipokalsemi sonucu gelişir (62).

2.5.4.4. İmmün Sistem  zerindeki Etkiler

2.5.4.4.1. Artan Enfeksiyon Riski

D vitamini eksikliği, özellikle solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırır. Bu durum, D vitamini yetersizliğinin do u tan gelen ba ı ıklı ın zayıflamasına neden olmasıyla ilişkilidir.

Katelisidin ve β -defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin üretimi azalır, fagositik aktivite ve interferon yanıtı bozulur (75).

Klinik Bulgular:

Sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları

Uzun süren iyileşme süreçleri

Özellikle kış aylarında grip ve zatürreye yatkınlık (75).

2.5.4.4.2. Otoimmün Hastalıklara Yatkınlık

D vitamininin aktif formu olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, bağışıklık hücreleri üzerinde doğrudan etkiler gösterir. Özellikle:

Dendritik hücrelerin olgunlaşmasını baskılayarak immün toleransı artırır,

Th1 ve Th17 hücre yanıtlarını azaltır,

Treg (düzenleyici T hücresi) oluşumunu destekler,

B hücre proliferasyonunu ve antikor üretimini sınırlandırır

Bu mekanizmalar, immün sistemin “kendine saldıran” yanıtlarını baskılayarak otoimmün süreçlerin oluşumunu önlemeye yardımcı olur (37, 62).

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeylerinin birçok otoimmün hastalıkla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur:

Tip 1 Diyabet: Düşük D vitamini düzeyleri, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas β hücrelerine karşı gelişen otoimmün yanıtı kolaylaştırabilir (76).

Multipl Skleroz (MS): MS prevalansının, güneş ışığına daha az maruz kalan kuzey enlemlerinde daha yüksek olduğu ve bu durumun D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (77).

Romatoid Artrit (RA): D vitamini eksikliğinin, RA hastalarında hastalık aktivitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği; yeterli düzeylerin ise iltihabi yanıtı baskılayıcı etkide bulunduğu rapor edilmiştir (78).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): SLE’li bireylerde D vitamini eksikliği yaygındır ve eksiklik düzeyi ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (79).

D vitamini reseptör (VDR) genindeki polimorfizmler, bazı bireylerde D vitaminine karşı bağışıklık sisteminin verdiği yanıtı değiştirebilir. Bu durum, genetik

yatkınlığı olan bireylerde D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık gelişimi üzerindeki etkisini daha da belirgin hale getirebilir (7).

2.5.4.4.3. Aşırı ve KontROLSÜZ İnflamasyon

D vitamini eksikliği, proinflatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF- α , IFN- γ) üretimini artırarak inflamasyonun süreklilik kazanmasına neden olur. Bu durum, kronik inflamatuvar hastalıkların ve sitokin fırtınalarının tetiklenmesine katkıda bulunur (80).

Klinik Bulgular:

Kronik yorgunluk, kas ağrıları

İnflatuvar bağırsak hastalıklarında alevlenme (80).

2.5.4.4.4. İmmün Denge Kaybı ve Alerjik Eğilim

D vitamini, bağırsıklık dengesini Th1 ve Th2 hücreleri arasında sağlarken, eksikliğinde bu denge bozulabilir. Th2 interlökin yanıtı belirginleşerek alerjik reaksiyonların artmasına neden olabilir (81).

Klinik Bulgular:

Atopik dermatit, astım ve alerjik rinit bulgularında artış

Gıda alerjilerinde yaygınlık (81).

2.5.4.5. Genel Bulgular

İrritabilite (huzursuzluk)

İştahsızlık

Gelişme geriliği

Gece terlemeleri

Bu semptomlar, eksikliğin sistemik etkileriyle ilişkilidir ve sıklıkla nonspesifik seyredebilir (62, 65).

D vitamini eksikliği, enfeksiyonlara yatkınlık, otoimmün hastalık riski, inflamatuvar dengesizlik ve alerjik duyarlılık gibi pek çok immünolojik bozukluğun altında yatan önemli bir faktördür. Klinik bulgular hastalığın spektrumuna göre değişiklik gösterir (37, 44, 80, 81).

2.5.5. D Vitamini Eksikliği Profilaksi ve Tedavisi

Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan D Vitamini Desteğinin ve Programının Uygulanması Rehberi'ne göre, D vitamini eksikliğini önlemeye yönelik aşağıdaki doz önerileri yapılmaktadır:

Yenidoğan dönemi itibarıyla tüm bebeklere, yaşamın ilk günden itibaren günde 400 IU D vitamini başlanmalı ve bu destek en az 12 ay boyunca sürdürülmelidir.

12 aydan büyük çocuklarda günlük d vitamin ihtiyacı 600 IU olarak belirlenmiştir. Bu ihtiyaç besinlerle ve/veya ağızdan d vitamini suplementasyonu ile sağlanabilir.

Gebelik ve emzirme döneminde, annelere günlük 1200 IU D vitamini desteği önerilir.

Bu uygulamalar, hem maternal hem de infantil D vitamini seviyelerinin yeterli düzeyde tutulmasını hedeflemektedir (59).

D vitamini eksikliği tanısı, serum 25(OH)D düzeyinin <12 ng/mL (<30 nmol/L) olması ile konulur. Bu durumda, yaşa göre uygun tedavi dozları planlanır.

Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi-Şubat 2018 önerisinde:

Rikets tedavisinde önerilen D vitamini tedavisi dozları

0–3 ay: Günlük 2.000 IU D vitamini, 90 gün süreyle

3–12 ay: Günlük 2.000 IU D vitamini veya tek doz 50.000 IU

1–12 yaş: Günlük 3.000–6.000 IU D vitamini veya tek doz 100.000 IU

12 yaş ve üzeri: Günlük 6.000 IU D vitamini veya tek doz 150.000 IU

Tedavi süresince, günlük 500 mg kalsiyum desteği önerilmektedir. Tedavi sonrası idame dozu olarak, yaşa göre günlük 400–600 IU D vitamini alınması tavsiye edilir. Ayrıca, tedavi sürecinde serum 25(OH)D düzeylerinin izlenmesi ve hiperkalsemi riskine karşı dikkatli olunması gerekmektedir (82).

2.6. D VİTAMİNİ TOKSİSİTE VE İZLEM

25(OH)D düzeyinin 100 ng/mL'nin (250 nmol/L) üzerine çıkması toksik olarak kabul edilir(59). D vitamini toksisitesi, genellikle 1,25-dihidroksivitamin D düzeyinin değil, 25-hidroksivitamin D düzeyinin aşırı artması ile ilişkilidir. Bu artış,

bağırsaklardan aşırı kalsiyum emilimine neden olarak hiperkalsemi, hiperkalsiüri, kardiyak etkiler, nefrokalsinozis ve çeşitli sistemik komplikasyonlarla sonuçlanır(83).

Klinik Bulguları:

Erken belirtiler: Bulantı, kusma, kabızlık, poliüri, polidipsi

İleri durumlarda: Böbrek taşı, nefrokalsinozis, aritmi, mental durum değişiklikleri

Kronik aşırı maruziyet: Böbrek fonksiyonlarında bozulma, vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları (18, 84).

Nedenleri:

Aşırı D vitamini takviyesi (özellikle reçetesiz yüksek doz preparatlar)

Nadiren D vitamini metabolizmasında bozukluklar (ör. Williams sendromu, sarkoidoz) (85, 86).

Tedavi ve İzlem Yaklaşımı

D vitamini ve kalsiyum alımının kesilmesi

Serum kalsiyum düzeyine göre hidrasyon ve diürez

Gerekirse: Bisfosfonatlar, glukokortikoidler veya kalsitonin

İzlem: 25(OH)D ve kalsiyum düzeyleri haftalık/aylık aralıklarla takip edilir (62).

D vitamini, doğru dozlarda kullanıldığında kemik sağlığı ve immün fonksiyon açısından oldukça faydalıdır. Ancak rutin tarama yapılmaksızın yüksek dozda ve uzun süreli D vitamini kullanımı, toksisite riski taşır ve bu durum ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle tıbbi gözetim altında, kan düzeyleri takip edilerek kullanılması gereklidir (18, 62, 85, 86).

2.7. D VİTAMİNİNİN HEMOGRAM PARAMETRELERİ VE AKUT FAZ REAKTANLARI ÜZERİNE ETKİSİ

D vitamini eksikliği, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi hematolojik inflamasyon belirteçleriyle yakından ilişkilidir. Bu oranlar, sistemik inflamasyonun dolaylı göstergeleri olarak kabul edilmekte olup, düşük D vitamini düzeyleri ile birlikte anlamlı düzeyde artış gösterebilmektedir (11). Örneğin, serum 25(OH)D düzeyi düşük olan bireylerde NLR değerlerinin yüksek olması, vücutta süregelen inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak

yorumlanabilir. Benzer şekilde, PLR değerlerindeki artış da trombosit kaynaklı inflamasyonun arttığını düşündürmektedir (87, 88).

Bunun yanı sıra, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi parametrelerde de D vitamini düzeylerine bağlı değişimler bildirilmiştir. Yüksek RDW değerleri, hematopoetik sistemin disfonksiyonunu ve kronik inflamatuvar durumu yansıtabilirken, MPV artışı, trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olabilir. Bu parametrelerdeki bozulma, özellikle D vitamini eksikliğinin hematolojik düzeydeki etkilerine dair önemli ipuçları sunmaktadır (12, 13). Öte yandan, çocuk popülasyonunda yapılan geniş ölçekli retrospektif bir çalışmada, D vitamini eksikliği olan bireylerde NLR, PLR, PDW ve RDW gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ancak, bu farkların klinik olarak anlamlı olup olmadığının daha ileri çalışmalarda sorgulanması gerektiği vurgulanmaktadır (11).

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği sadece kemik sağlığı açısından değil, aynı zamanda sistemik inflamasyonun hemogram üzerindeki yansımaları açısından da dikkate değer bir risk faktörüdür. Bu nedenle, D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi ve gerekirse replasman tedavisine başlanması, inflamasyonun kontrol altına alınmasına dolaylı katkı sağlayabilir (11, 16).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, D vitamini eksikliğinin sistemik inflamasyonla ilişkili biyobelirteçler, yani akut faz reaktanları üzerinde anlamlı etkiler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz yanıtını yansıtan parametrelerin düzeyleri, düşük serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (11, 14). Düşük D vitamini düzeylerinin NLR, PLR gibi hemogram türevli inflamasyon belirteçleriyle birlikte CRP düzeylerinde de artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Benzer şekilde yapılan bazı çalışmalar erişkin bireylerde D vitamini eksikliğinin daha yüksek MPV ve NLR değerleriyle beraber artmış inflamatuvar yanıt göstergeleri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (16). Ayrıca, bazı yapılan çalışmalarda, D vitamini düzeyi düşük olan tip 2 diyabet hastalarında eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) belirgin şekilde yükseldiğini belirlemiş ve bu durumu kronik inflamatuvar yükün bir göstergesi olarak değerlendirmiştir (14).

Prokalsitonin, bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak salgılanan bir prohormondur ve özellikle sepsis, pnömoni ve ciddi sistemik enfeksiyonlarda tanı ve prognoz açısından sıkça kullanılan bir akut faz reaktanıdır (89, 90). Özellikle sistemik bakteriyel enfeksiyonun hassas bir göstergesi olan prokalsitonin (PCT) ile D vitamini düzeyleri arasında olası korelasyon, çeşitli klinik çalışmalarda ele alınmıştır. D vitamini düzeyinin, bu biyobelirteç üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yani, 25-hidroksivitamin D düzeyleri düştükçe, PCT düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir(15). Yoğun bakım ünitesinde yatan sepsis hastalarında D vitamini eksikliği olan bireylerde PCT düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve bu hastalarda mortalite oranlarının arttığı bildirilmiştir (15). Benzer şekilde ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konmuş hastalarda yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, yüksek doz D vitamini takviyesi (tek doz 300.000 IU) uygulanan grupta PCT düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmiş ve aynı zamanda morbidite oranlarında da azalma tespit edilmiştir (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza ilişkin etik kurul onayı, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.01.2025 tarihli ve E-48670771-514.99-265397435 sayılı resmi yazı ile verilmiştir.

Çalışmamıza T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 2020 Ocak ve 2025 Ocak tarihleri arasında başvuran 25-OH D vitamin düzeyi ölçülen, kronik metabolik hastalığı ve akut enfeksiyonu olmayan 1 yaştan büyük 19 yaştan küçük çocuklar dahil edildi. Araştırmamız tek merkezli kesitsel ve retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgileri Panates hasta kayıt sisteminden aktarıldı.

Kronik hastalığı olmayanlar (kronik karaciğer, böbrek, gastrointestinal, solunum, hematolojik, kardiyak hastalık, nöromüsküler bozukluk, dismorfizm vb.) ve akut enfeksiyonu olmayan 1 yaştan büyük çocuklar 19 yaştan küçük çocuklar çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubumuz polikliniğimize başvuran 25-OH D vitamin değerleri normal olan kronik hastalığı ve akut enfeksiyonu olmayan 1-18 yaş arası çocuklardan seçildi.

Hastaların doğum tarihi, yaşı, cinsiyeti, geçmiş tıbbi hikayesi, ek hastalığı olup olmaması , 25-OH D vitamin düzeyi, hastaların tetkik edilen hemogram parametreleri (beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı, platelet/lenfosit oranı, platelet dağılım hacmi (PDW), eritrosit dağılım hacmi (RDW), sistemik immun inflamatuvar indeks Sİİ=trombosit sayısı x nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı), varsa eğer akut fazları (crp, prokalsitonin), kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri karşılaştırıldı. Böylelikle 25-hidroksi vitamin D düzeyiyle inflamasyon parametreleri korelasyonu araştırıldı.

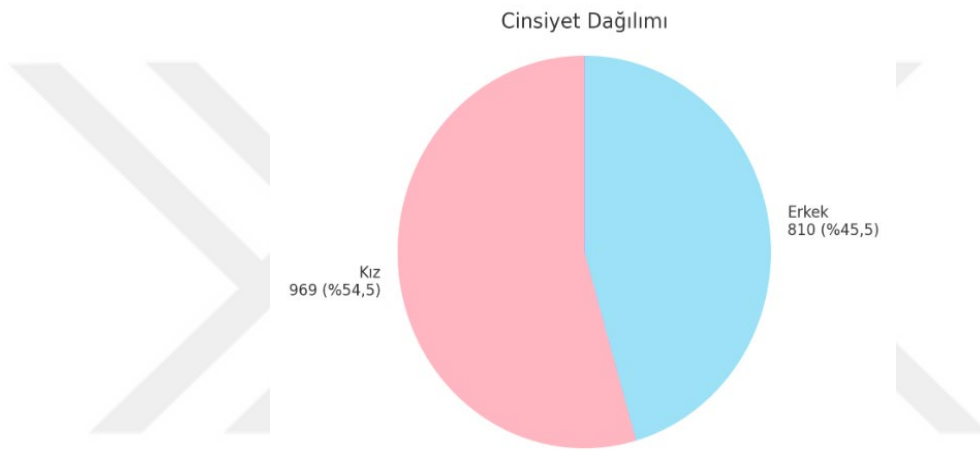
3.1. İSTATİKSEL ANALİZLER

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS (Version 22 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında analiz edildi. Veriler değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum ve maksimum değer) ile, kategorik veriler ise sayı (n) ve yüzdelik (%) ile ifade edildi.

İstatiksel analizler için sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Kolmogorov-Smirnov Testi” ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarında değişkenler normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan testler tercih edildi. Değişkenler iki grup arası karşılaştırdığında “Mann-Wihtney U Testi” ve ikiden fazla gruplar arasında ise “Kruskal Wallis Testi” kullanılarak değerlendirildi. Kategorik verilerin karşılaştırmaları “Pearson chi square test” ile yapıldı. Bazı parametreler arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyonel analiziyle belirlendi. Elde edilen korelasyon katsayısı (r) değerinin işareti (-) ise doğrusal ilişkinin yönü ters yönde, (+) ise aynı yönde olarak ve r’nin sayısal değerine göre ilişkinin gücü $r=0,00-0,24$ ise “zayıf” , $r=0,25-0,49$ ise “orta”, $r=0,50-0,74$ ise gcl ve $r=0,75-1,00$ ise gok gcl olarak kabul edildi. İlişkinin yönü bir değişken artarken diğeri de artış gösteriyorsa “pozitif” ve biri artarken diğeri azalıyorsa “negatif” yön olarak ifade edildi. Tüm istatiksel karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi $p<0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın başlangıcında toplam 11.330 çocuk değerlendirmeye alındı. Ancak hemogram verisi bulunmayan 2.230 çocuk, kronik hastalık öyküsü olan 2.255 çocuk ve akut enfeksiyon tanısı alan 5.066 çocuk çalışma dışı bırakıldı. Bu kapsamda, kriterleri karşılayan 1–18 yaş aralığındaki 1.779 çocuk çalışmaya dahil edildi. Çocukların 810'u (%45,5) erkek ve 969'u (%54,5) kızdı (Şekil 4). Yaş ortalaması $9,1\pm4,9$ yıl olan çocukların ortalanca yaş değeri 9,0 yıl olarak hesaplandı.



Şekil 4. Çocukların Cinsiyete Göre Dağılımı (n:1779)

Çocukların beyaz küre (WBC) ortalama değeri $8,0\pm2,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ olup ortalanca değeri 7,6 (3,0–21,3) olarak belirlendi (Tablo 1). Hemoglobin düzeyi ortalaması $12,6\pm1,3 \text{ g/dL}$ ve ortancası 12,5 (6,6–17,4) g/dL idi. İnflamatuvar göstergelerinden olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ortalaması $1,4\pm0,8$, lenfosit/monosit oranı (LMO) ortalaması $6,6\pm2,4$ ve platelet/lenfosit oranı (PLO) ortalaması $107,4\pm39,1$ olarak hesaplandı. Platelet dağılım genişliği (PDW) $\%15,7\pm0,4$ ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise $\%13,8\pm1,3$ olarak bulundu. Hesaplanan sistemik immün inflamatuvar indeksi (Sİİ) ortalaması $436,1\pm298,6$ iken ortalanca değeri 378,9 (27,7–4791,4) olarak belirlendi. C-reaktif protein (CRP) düzeyi ortalaması $1,3\pm1,2 \text{ mg/dL}$ olup prokalsitonin düzeyi ortalaması $0,3\pm0,1 \text{ mcg/L}$ bulundu.

Çocuklarda ortalama kan kalsiyum (Ca) düzeyi 10,0±0,4 mg/dL, fosfor (P) düzeyi 4,6±0,7 mg/dL, magnezyum (Mg) düzeyi 2,0±0,1 mg/dL ve parathormon düzeyi 46,7±27,4 ng/dL olarak saptandı. Çocuklarda 25-hidroksi vitamin D (25-OH vit D) düzeyi ortalaması 19,8±9,2 ng/mL ve ortanca değeri 18,3 (3,0–96,3) ng/mL olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Çocukların Yaş, Laboratuvar Kan Parametreleri ve Bazı İnflamatuvar Göstergelerinin Dağılımları

Değişkenler	Ortalama±SS*	Ortanca (min-max)
Yaş (yıl)	9,1±4,9	9,0 (1,0-18,0)
WBC (x10 ³ /ul)	8,0±2,3	7,6 (3,0-21,3)
Hemoglobin (g/dl)	12,6±1,3	12,5 (6,6-17,4)
ANC (x10 ³ /ul)	3,9±1,7	3,6 (0,4-14,0)
ALC (x10 ³ /ul)	3,3±1,3	2,9 (0,8-11,3)
Monosit (x 10 ³ /ul)	0,5±0,2	0,5 (0,1-1,3)
Platelet(x10 ³ /microL)	315,2±80,7	304,0 (69,0-721,0)
NLO	1,4±0,8	1,2 (0,08-10,5)
LMO	6,6±2,4	6,3 (1,3-19,3)
PLO	107,4±39,1	103,5 (17,9-372,8)
PDW (%)	15,7±0,4	15,7 (14,2-17,0)
RDW (%)	13,8±1,3	13,5 (11,4-30,9)
Sİİ	436,1±298,6	378,9 (27,7-4791,4)
CRP (mg/dL) (n:1362)	1,3±1,2	0,8 (0,2-5,0)
Prokalsitonin (Mcg/l) (n: 62)	0,3±0,1	0,2 (0,04-0,6)
Kalsiyum (mg/dl) (n: 1377)	10,0±0,4	10,0 (8,0-11,7)
P (mg/dl) (n:362)	4,6±0,7	4,6 (2,5-7,2)
Magnezyum (mg/dl) (n:285)	2,0±0,1	2,0 (1,7-2,5)
Parathormon (ng/dl) (n: 27)	46,7±27,4	37,7 (16,8-119,5)
25-OH D vitamin (ng/ml) (n: 1779)	19,8±9,2	18,3 (3,0-96,3)

*SS: standart sapma

Hastalarda cinsiyete göre yaş, laboratuvar parametreleri ve inflamatuvar göstergelerin karşılaştırılması Tablo 2’de sunuldu. Kızların yaş ortalaması 9,6±4,9 yıl ve ortanca değeri 10,0 yıl iken, erkeklerde bu değerler sırasıyla 8,3±4,8 yıl ve 8,0 yıl olarak belirlendi ve cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı fark bulundu (p<0,001).

WBC düzeyi ortalaması erkeklerde $8,1 \pm 2,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve kızlarda $7,9 \pm 2,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak kaydedildi; ortanca değerler sırasıyla 7,7 ve 7,5 idi ($p=0,039$). Hemoglobin düzeyi erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek olup ortalama $12,8 \pm 1,4 \text{ g/dL}$ ve ortanca $12,7 (7,3-17,4) \text{ g/dL}$ iken, kızlarda bu değerler sırasıyla $12,4 \pm 1,1 \text{ g/dL}$ ve $12,5 \text{ g/dL}$ ($6,6-15,5$) idi ($p<0,001$). ANC ortanca değeri kızlarda $3,7 (0,4-13,6) \times 10^3/\mu\text{L}$ iken, erkeklerde ortanca $3,5 (0,4-14,0) \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak saptandı ve fark anlamlı bulundu ($p=0,021$). ALC ve monosit sayıları ise erkeklerde anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

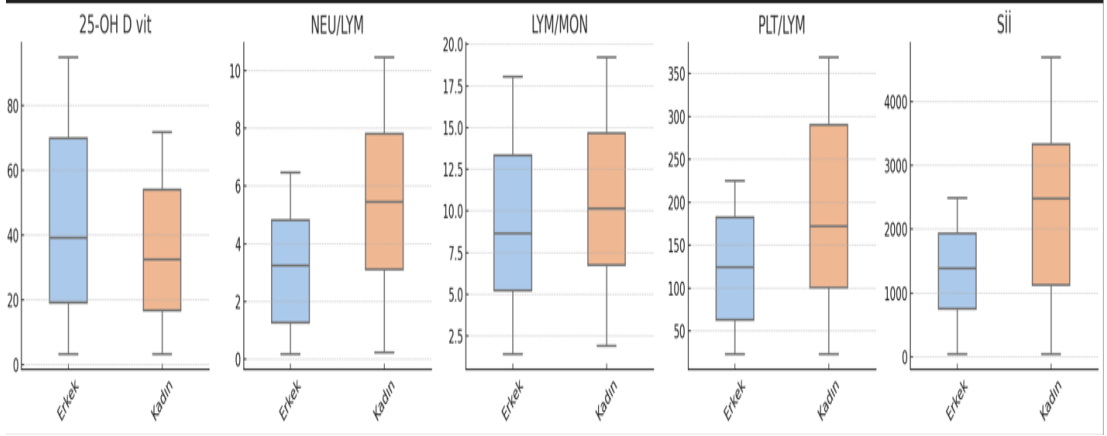
Platelet sayısı ortanca değerleri için ise cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,169$). NLO kızlarda daha yüksek olup ortancası 1,3 ($0,1-10,5$) ve erkeklerde 1,2 ($0,16-6,5$) olarak hesaplandı ($p<0,001$). Benzer şekilde PLO ortanca değeri de kızlarda anlamlı şekilde daha yüksekti ($106,2$ karşılık $100,4$; $p<0,001$) (Tablo 2). PDW ortanca değeri kızlarda $\%15,8 (14,2-17,0)$ ve erkeklerde $\%15,7 (14,7-17,0)$ olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023$). RDW değeri ise erkeklerde $\%13,5 (11,6-28,3)$ ve kızlarda $\%13,4 (11,4-30,9)$ olup yine anlamlı fark gösterdi ($p=0,001$). Buna karşılık LMO açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,418$). Sİİ değeri kızlarda anlamlı şekilde daha yüksek olup ortancası $397,5 (27,7-4791,4)$ iken erkeklerde $355,8 (34,5-2540,8)$ olarak hesaplandı ($p<0,001$) (Şekil 5).

Kandaki Ca ve Mg düzeyleri açısından cinsiyetler arasında fark yokken (sırasıyla $p=0,164$ ve $p=0,078$), P düzeyi ortancası erkeklerde $4,7 (3,0-7,2) \text{ mg/dL}$ kızlarda $4,6 (2,5-6,7) \text{ mg/dL}$ olup fark anlamlıydı ($p<0,001$). 25-OH D vitamini düzeyi erkeklerde $20,3 (3,0-96,3) \text{ ng/mL}$, kızlarda $16,9 (3,0-72,1) \text{ ng/mL}$ olup erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Diğer parametrelerden CRP, prokalsitonin ve parathormon düzeyi ise cinsiyetler arasında anlamlı fark göstermedi (sırasıyla $p=0,954$; $p=0,946$; $p=0,394$).

Tablo 2: Cinsiyete Göre Yaş, Laboratuvar Kan Parametreleri ve Bazı İnflamatuvar Göstergelerinin Karşılaştırılması

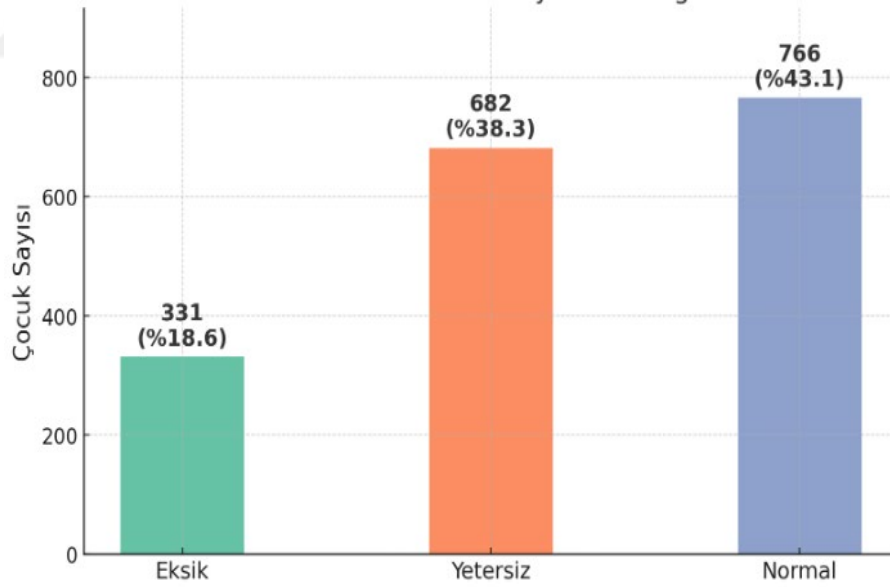
Değişkenler	Erkek (n=810)		Kız (n=969)		P**
	Ortalama±SS*	Ortanca (Min-Max)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	8,3±4,8	8,0 (1,0-18,0)	9,6±4,9	10,0 (1,0-18,0)	<0,001
WBC (x10 ³ /ul)	8,1±2,4	7,7 (3,3-21,3)	7,9±2,1	7,5 (3,0-18,3)	0,039
Hemoglobin (g/dl)	12,8±1,4	12,7 (7,3-17,4)	12,4±1,1	12,5 (6,6-15,5)	<0,001
ANC (x10 ³ /ul)	3,9±1,7	3,5 (0,4-14,0)	4,0±1,7	3,7 (0,4-13,6)	0,021
ALC (x10 ³ /ul)	3,4±1,4	3,0 (0,8-11,3)	3,1±1,2	2,8 (0,8-9,7)	<0,001
Monosit (x10 ³ /ul)	0,5±0,2	0,51 (0,1-1,3)	0,49±0,15	0,47 (0,1-1,3)	<0,001
Platelet (10 ³ /microL)	318,6±83,7	305,0 (69,0-721,0)	312,1±78,2	302,0 (89,0-620,0)	0,169
NLO	1,3±0,7	1,2 (0,16-6,5)	1,5±0,9	1,3 (0,1-10,5)	<0,001
LMO	6,6±2,4	6,3 (1,5-19,3)	6,5±2,4	6,2 (1,3-18,4)	0,418
PLO	102,8±34,4	100,4 (18,0-234,3)	111,2±42,3	106,2 (22,9-372,8)	<0,001
PDW (%)	15,7±0,4	15,7 (14,7-17,0)	15,8±0,4	15,8 (14,2-17,0)	0,023
RDW (%)	13,8±1,3	13,5 (11,6-28,3)	13,7±1,3	13,4 (11,4-30,9)	0,001
Sİİ	406,9±257,9	355,8 (34,5-2540,8)	460,4±326,9	397,5 (27,7-4791,4)	<0,001
CRP (mg/dL) (n:1362)	1,3±1,1	0,8 (0,2-5,0)	1,3±1,2	0,8 (0,3-5,0)	0,954
Prokalsitonin (Mcg/l) (n:62)	0,3±0,06	0,3 (0,07-0,6)	0,3±0,07	0,3 (0,04-0,6)	0,946
Kalsiyum (mg/dl) (n:1377)	10,1±0,4	10,1 (8,7-11,6)	10,0±0,4	10,0 (8,0-11,7)	0,164
P (mg/dl) (n:362)	4,8±0,7	4,7 (3,0-7,2)	4,5±0,7	4,6 (2,5-6,7)	<0,001
Magnezyum (mg/dl) (n:285)	2,01±0,14	2,0 (1,7-2,5)	1,98±0,14	2,0 (1,7-2,5)	0,078
Parathormon (ng/dl) (n:27)	40,4±20,7	31,7 (19,1-78,8)	55,8±33,9	56,0 (16,8-119,5)	0,394
25-OH D vitamin (ng/ml)	21,3±9,3	20,3 (3,0-96,3)	18,5±8,9	16,9 (3,0-72,1)	<0,001

*SS: standart sapma; **Mann Whitney U testi



Şekil 5: Cinsiyete Göre 25-OH D Vitamini, NLO, LMO, PLO ve Sİİ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yapılan değerlendirmede 25-OH D Vit düzeyi 331(%18,6) çocukta “eksik”, 682 (%38,3) çocukta “yetersiz” olarak değerlendirilirken, 766 (%43,1) “normal” 25-OH D vitamini düzeyine sahipti (Şekil 6).



Şekil 6: Çocukların 25 OH D Vitamin Düzeylerine Göre Dağılımları

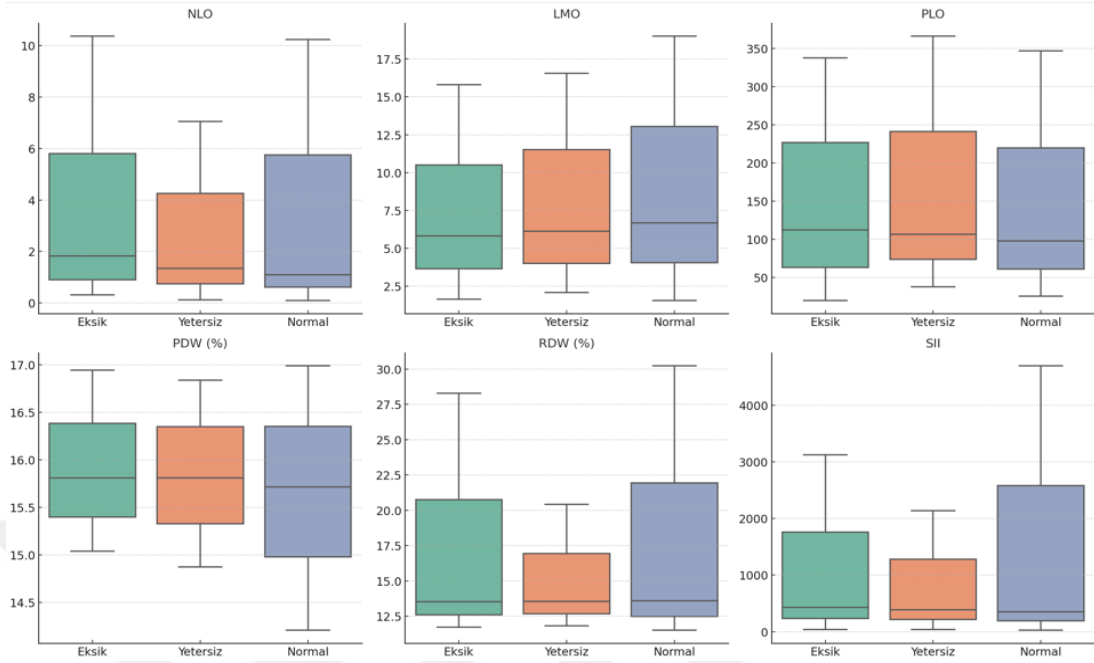
Çocuklarda 25-OH D Vitamini düzeylerine göre cinsiyet, yaş, laboratuvar parametreleri ve inflamasyon göstergeleri karşılaştırıldı. Erkek çocukların %12,3'ünde "eksik" ve %35,7'sinde "yetersiz" düzeyde D vitamini olduğu belirlenirken, kızlarda bu değerlerin sırasıyla %23,8 ve %40,6 olduğu ve cinsiyete göre D vitamin düzeylerinde anlamlı farkın bulunduğu belirlendi ($p<0,001$). D vitamini "eksik" olan grubunun yaş ortancası 13,0(1,0-18,0) yıl iken, bu değer "yetersiz" grupta 9,0 (1,0-18,0) yıl ve "normal" grupta ise 7,0 (1,0-18,0) olarak belirlendi ve aralarındaki fark çok anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Yaş grupları arasında D vitamin düzeylerinin dağılımı açısından da anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 3). WBC ortanca değerlerinin D vitamin düzeyi arasında anlamlı farklılık gösterdiği belirlendi ($p=0,001$). ANC ortancası eksik grupta en yüksekken (3,9), diğerlerinde daha düşük (sırasıyla 3,6 ve 3,5) bulunurken, ALC ortancası normal grupta daha yüksekken (3,2) diğerlerinde daha düşüktü (sırasıyla 2,6 ve 2,9) ve bu farklar anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Monosit düzeyi açısından da fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$). Platelet ortanca sayısı D vitamin eksik grupta 293 (129-564) $\times 10^3$ /ul ile diğer gruplardan anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ($p<0,001$). NLO ortancası eksik D vitamini grubunda 1,5 (0,3-10,4) ile belirgin şekilde yüksekken, normal grupta ise 1,1 (0,08-10,5) ile daha düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 7). PLO yine eksik D vitamini grubunda daha yüksekken buna karşılık LMO ise normal grupta anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). PDW normal D vitamini grubunda daha düşük ortanca değerine sahip bulundu ve fark anlamlıydı ($p<0,001$). Sİİ ortanca değeri eksik D vitamini grubunda en yüksek (428,9) ve normal D vitamini grubunda en düşük (335,5) olarak belirlendi ve fark anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Şekil 7). Ca ve P düzeyleri D vitamini düzeyiyle birlikte anlamlı şekilde artarken (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), PTH düzeyi ters orantılı olarak azaldığı belirlendi ($p=0,033$). Prokalsitonin düzeyi ortancaları benzer olmakla birlikte, eksik D vitamini grubunda dağılımları açısından daha yüksek bulundu ($p=0,030$). Diğer parametreler açısından ise D vit. düzeyi grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi (tüm karşılaştırmalarda $p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Çocuklarda 25-OH D Vitamini Düzeylerine Göre Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler		Eksik 25-OH D Vit. (n=331) Ortanca (Min-Max) Ortalama±SS*	Yetersiz 25-OH D Vit. (n=682) Ortanca (Min-Max) Ortalama±SS	Normal 25-OH D Vit. (n=766) Ortanca (Min-Max) Ortalama±SS	P**
Cins n (%)	Erkek	100 (12,3)	289 (35,7)	421 (52,0)	<0,001***
	Kız	231 (23,8)	393 (40,6)	345 (35,6)	
Yaş (yıl)		13,0 (1,0-18,0) 11,9±4,4	9,0 (1,0-18,0) 9,6±4,4	7,0 (1,0-18,0) 7,42±4,8	<0,001
WBC(x10 ³ /ul)		7,4 (3,5-17,5) 7,7±2,2	7,6 (3,0-21,3) 7,9±2,2	7,9 (3,3-19,6) 8,2±2,3	0,001
HB (g/dL)		12,5 (6,6-17,4) 12,6±1,6	12,7 (6,6-17,2) 12,6±1,2	12,4 (7,9-17,3) 12,5±1,2	0,067
ANC (x10 ³ /ul)		3,9 (1,1-13,3) 4,2±1,7	3,6 (0,7-11,4) 4,0±1,6	3,5 (0,4-14,0) 3,8±1,7	<0,001
ALC(x10 ³ /ul)		2,6 (0,8-7,2) 2,8±0,9	2,9 (1,2-8,4) 3,1±1,1	3,2 (0,8-11,3) 3,6±1,6	<0,001
Monosit(x10 ³ /ul)		0,5 (0,2-1,0) 0,5±0,1	0,5 (0,1-1,3) 0,5±0,2	0,5 (0,2-1,3) 0,5±0,2	0,010
PLT (x10 ³ /ul)		293 (129-564) 296,8±70,3	307,5 (105,0-643,0) 317,1±80,9	307,0 (69,0-721,0) 321,1±83,6	<0,001
NLO		1,5 (0,3-10,4) 1,7±0,9	1,3 (0,1-7,2) 1,4±0,8	1,1 (0,08-10,5) 1,2±0,8	<0,001
LMO		5,7 (1,3-16,1) 5,9±1,9	6,1 (1,7-17,1) 6,4±2,2	6,6 (1,5-19,3) 7,1±2,7	<0,001
PLO		109,9 (17,9-338,1) 116,9±42,0	106,3 (37,2-372,8) 111,2±38,2	97,5 (22,9-352,3) 99,9±37,3	<0,001
PDW (%)		15,8 (15,0-17,0) 15,8±0,3	15,8 (14,8-16,9) 15,8±0,4	15,7 (14,2-17,0) 15,7±0,4	<0,001
RDW (%)		13,5 (11,7-28,3) 13,9±1,5	13,5 (11,8-20,5) 13,7±1,1	13,5 (11,4-30,9) 13,8±1,3	0,734
Sii		428,9 (34,5-3257,2) 500,2±322,1	394,2 (36,8-2159,2) 453,9±275,2	335,5 (27,7-4791,4) 392,5±301,7	<0,001
CRP (mg/dL) (n:1362)		0,9 (0,3-4,9)	0,9 (0,2-5,0)	0,8 (0,2-4,9)	0,292
Prokalsitonin (Mcg/l) (n:62)		0,31 (0,13-0,5)	0,3 (0,04-0,5)	0,3 (0,07-0,6)	0,030
Ca (mg/dL) (n:1377)		9,9 (8,0-11,6)	10,0 (8,7-11,2)	10,1 (8,9-11,7)	<0,001
		9,9±0,4	10,0±0,4	10,2±0,4	

*SS: standart sapma; **Kruskall Wallis test; *** Pearson chi square test



Şekil 7: 25-OH D Vitamini Düzeylerine Göre Neutrofil/ Lenfosit, Lenfosit/Monosit, Platelet/Lenfosit, PDW, RDW ve Sİİ Düzeylerinin Karşılaştırılması

25-OH D vitamini düzeyi eksik (n=331) ve yetersiz (n=682) olan çocuklar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı. Yapılan değerlendirmelerde eksik D vitamini grubunun yaş ortancasının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). ALC ve platelet sayısı ortanca değerleri yetersiz D vit grubunda daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,001$). NLO ortancası eksik D vitamini grubunda ve LMO ortancası ise yetersiz D vit grubunda anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,001$). PDW değerinde küçük ama anlamlı bir fark saptandı ($p=0,005$). Sİİ düzeyi eksik D vitamini grubunda daha yüksek olarak hesaplandı ($p=0,016$). Prokalsitonin düzeyi her iki grupta benzer olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Ca düzeyi eksik grupta daha düşük ortancaya sahipken ($p<0,001$) p düzeyi de yetersiz grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,002$). Diğer parametrelerde istatistiksel fark izlenmedi (tüm karşılaştırmalarda $p>0,05$).

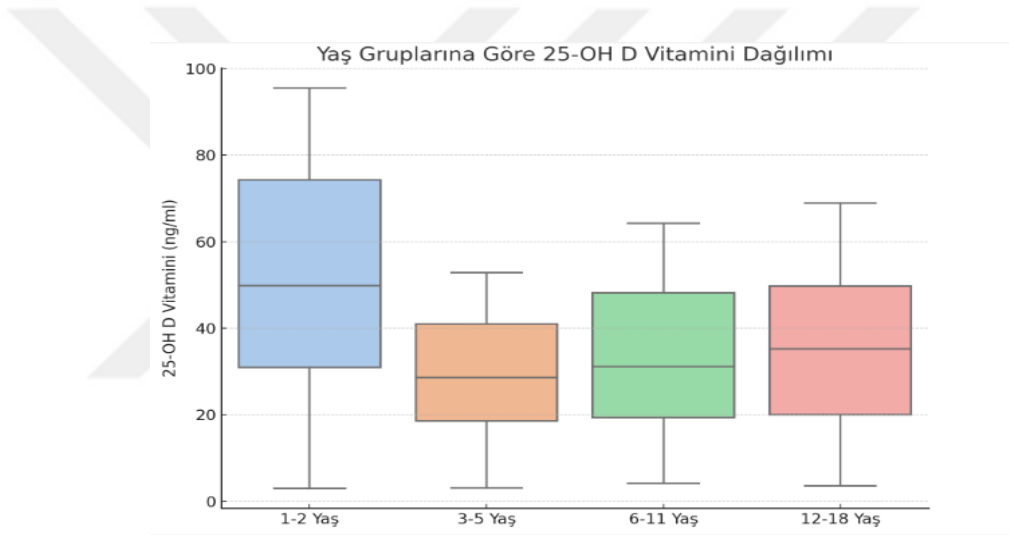
25-OH D vitamini düzeyi yetersiz (n=682) ve normal (n=766) olan çocuklar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Yetersiz D vitamini grubunda yaş ortancası 9,0 (1,0-18,0) yıl iken, normal grupta bu değer 7,0 (1,0-18,0) yıl olarak belirlendi ve fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). WBC düzeyi D vitamini normal grupta daha yüksek

hesaplandı ve anlamlı fark vardı ($p=0,008$). Hemoglobin düzeyi yetersiz grupta 12,7 (6,6-17,2) g/dL iken normal grupta 12,4 (7,9-17,3) g/dL olarak daha düşüktü ($p=0,025$). ANC değeri yetersiz D vitamini grubunda, ALC ise normal D vitamini grubunda daha yüksek olarak değerlendirildi (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$). NLO ortanca değeri yetersiz D vitamini grubunda 1,3 (0,1-7,2) ve normal D vitamini grubunda 1,1 (0,08-10,5) olarak hesaplandı ve yetersiz D vitamini grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Buna karşılık LMO ve PLO ortanca değerleri normal D vitamini grubunda daha yüksek bulundu (her ikisi için $p<0,001$). PDW düzeyi yetersiz D vitamini grubunda az da olsa yüksek ama anlamlı bir farklılık gösterdi ($p<0,001$). Sİİ değeri yetersiz D vitamini grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Ca, P ve Mg ortanca değerleri normal D vitamini grubunda az da olsa anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,026$ ve $p=0,040$). Diğer parametrelerde anlamlı fark olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalarda $p>0,05$).

Çalışmaya alınan çocukların 186'sı (%10,5) 1-2 yaş arasında, 330'u (%18,5) 3-5 yaş arasında, 620'si (%34,9) 6-11 yaş ve 643'ü (%36,1) 12-18 yaş arasındaydı. Yaş gruplarına göre karşılaştırmalar yapıldı. WBC ortanca değerinin en yüksek 1-2 yaş grubunda ($9,2 \times 10^3$ /ul), en düşük ise 12-18 yaş grubunda ($7,2 \times 10^3$ /ul) olduğu belirlendi ve fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hemoglobin ortanca değeri yaş ilerledikçe artış gösterdi ve sırasıyla 11,5 (7,3-13,5) g/dL (1-2 yaş) ile 13,2 (6,6-17,4) g/dL (12-18 yaş) arasında değişirken fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). ANC değeri de yaş gruplarıyla birlikte artış gösterirken, ALC değerinde ise tam tersi azalış mevcuttu ve farklar anlamlıydı (her ikisi için $p<0,001$).

Monosit değerleri yaşla birlikte daha az azalma göstermekle birlikte fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). Platelet ortanca değeri 1-2 yaş grubunda en yüksek ($333,0 \times 10^3$ /ul), 12-18 yaş grubunda ise en düşük ($275,0 \times 10^3$ /ul) olarak saptandı ve fark anlamlı bulundu ($p<0,001$). NLO, PLO, PDW ve Sİİ ortanca değerleri yaşla birlikte anlamlı düzeyde artarken, LMO ve RDW değerleri ise azalış gösterdi (tüm karşılaştırmalarda $p<0,001$). Prokalsitonin düzeyi gruplar arasında benzer olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Ca ortanca değeri 1-2 yaş grubunda en yüksek (10,3 mg/dL) iken, ergenlerde daha düşük (9,9 mg/dL) olarak bulundu ve farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$). P ortanca değeri de yaş grupları arasında 5,3- 4,1 mg/dL arasında değişmekte olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Parathormon düzeyi yaş grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdi ($p=0,008$). 25-OH D vitamini ortanca değeri 1-2 yaş grubunda 28,3 (3,0-96,3) ng/ml, 3-5 yaşta 20,6 (3,0-54,3) ng/ml, 6-11 yaşta 18,8 (3,0-64,4) ng/ml, 12-18 yaşta ise $16,1\pm7,7$ ng/ml olarak hesaplandı (Şekil 8). 25-OH D vitamini ortanca değerine göre yaş gruplarına arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). CRP ve magnezyum düzeylerinde ise yaş grupları arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0,073$ ve $p=0,433$)



Şekil 8: Yaş Gruplarına Göre 25-OH D Vitamini Düzeylerinin Dağılımı

Yaş aralığı 1-2 yaş olan çocuklarda 25-OH D vitamin düzeylerine göre laboratuvar parametreleri ve inflamasyon göstergelerinin karşılaştırıldı. Hemoglobin düzeyi ortancası eksik D vitamini grubunda 11,0 (7,3-11,8) g/dL ile daha düşük, normal D vitamini grubunda ise 11,5 (7,9-13,5) g/dL ile daha yüksek bulundu ve fark anlamlıydı ($p=0,001$). NLO değeri yetersiz D vitamini grubunda 0,8 (0,3-1,5) ile daha yüksekti ve gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p=0,010$). Benzer şekilde retikülosit dağılım hacmi (RDW) ortanca değeri da yetersiz grupta %14,9 (12,2-19,1) ile diğer gruplardan daha yüksek bulundu ($p=0,025$). CRP düzeyi eksik D vit grubunda $0,4\pm0,1$ mg/dL ile en düşük iken, normal grupta 0,8 (0,2-4,7) mg/dL ile en yüksek değerde

bulundu ve anlamlı fark olduğu belirlendi ($p=0,002$). Diğer parametrelerde ise 1-2 yaş grubunda anlamlı fark olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalarda $p>0,05$).

Yaş aralığı 1-2 yaş olan çocuklarda eksik ve yetersiz 25-OH D vitamini düzeylerine göre laboratuvar parametreleri ve inflamasyon göstergelerinin karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmeye göre yalnızca CRP düzeyinde anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Eksik D vitamini grubunda CRP ortalaması 0,3 (0,3-0,6) mg/dL iken, yetersiz grupta bu değer 0,7 (0,2-2,4) mg/dL'ye yükseldi. Diğer tüm parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 1-2 yaş olan çocuklarda yetersiz ve normal 25-OH D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı. Hb düzeyi ortancası normal D vitamini grubunda daha yüksek olup 11,5 (7,9-13,5) g/dL iken, yetersiz D vitamini grubunda bu değer 11,2 (9,7-12,5) g/dL olarak kaydedildi ve fark anlamlı bulundu ($p=0,004$). NLO yetersiz D vitamini grubunda 0,8 (0,3-1,5) iken normal grubunda 0,6 (0,1-3,2) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,003$). RDW ve Sİİ ortanca değerleri de yetersiz D vitamini grubunda anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,032$). Diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 3-5 yaş olan çocuklarda 25-OH D vitamini düzeyi karşılaştırıldı. ANC ortanca değeri eksik D vitamini grubunda 4,5 (2,2-8,4) $\times 10^3$ /ul olup anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0,025$). Monosit sayısı ortancası eksik D vitamini grubunda 0,6 (0,3-1,0) ile istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,034$). Eksik D vitamini grubunda NLO ortanca değeri 1,3 (0,6-3,4) ile en yüksek ($p=0,006$) ve LMO ortancası ise 6,1 (2,1-12,4) ile en düşük bulundu ($p=0,021$). Sİİ değeri ise Eksik D vitamini grubunda 397,8 (186,3-1067,0) ile en yüksek ve normal D vitamini grubunda 306,8 (48,0-1050,1) ile en düşüktü ve fark anlamlı bulundu ($p=0,027$). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 3-5 yaş olan çocuklarda eksik ve yetersiz D vitamini gruplarının ikili karşılaştırılması yapıldı. Eksik D vitamini grubunda ANC ortancası 4,5 (2,2-8,4) $\times 10^3$ /ul iken, yetersiz grupta 3,5 (0,7-11,4) $\times 10^3$ /ul ile daha düşüktü ve fark anlamlı bulundu ($p=0,049$). NLO ortanca değeri eksik D vitamini grubunda istatistiksel

anlamli olarak daha yuiksek bulunurken ($p=0,006$), LMO ortancası ise yetersiz D vitamini grubunda istatistiksel anlamli olarak daha yuiksekti ($p=0,030$). RDW değeri de eksik D vitamini grubunda anlamli olarak daha yuiksek saptandı ($p=0,021$). Diğer tüm parametrelerde gruplar arasında anlamli bir fark bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 3-5 yaş olan çocuklarda yetersiz ve normal D vitamini düzeylerine göre yapılan karşılaştırmalarda hiçbir laboratuvar parametresi ya da inflamasyon göstergesi açısından istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 6-11 yaş olan ocuklarda 25-OH D vitamini düzeyine göre yapılan karşılaştırmalarda ALC düzeyi eksik D vitamini grubunda en düşük olup fark istatistiksel olarak anlamliydı ($p=0,035$). Buna karşılik aynı grupta NLO değeri diğer gruplara göre anlamli düzeyde daha yuiksek bulundu ($p=0,029$). CRP ortanca değeri ise yetersiz D vitamini grubunda 1,1 (0,2-5,0) mg/dL ile en yuiksek, normal grubunda ise 0,7 (0,3-4,9) mg/dL ile en düşüktü ve fark anlamliydı ($p=0,006$). Ca düzeyi normal D vitamini grubunda 10,1 (9,1-11,4) mg/dL ile az da olsa yuiksek olmakla beraber fark anlamli düzeyde bulundu ($p=0,001$). Diğer parametrelerde anlamli fark izlenmedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 6-11 yaş olan çocuklarda eksik ve yetersiz 25-OH D vitamini düzeyi karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede yalnızca ALC değişkeninde istatistiksel olarak anlamli fark saptandı ($p=0,020$). Eksik D vitamini grubunda ALC ortancası 2,6 (0,9-5,8) $\times 10^3$ /ul iken, yetersiz grupta bu değer 2,9 (1,2-8,4) $\times 10^3$ /ul olarak daha yuiksek bulundu. Diğer tüm parametrelerde iki grup arasında anlamli bir fark gözlenmedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 6-11 yaş olan çocuklarda yetersiz ve normal D vitamini düzeylerine göre karşılaştırma yapıldı. CRP düzeyi yetersiz D vitamini grubunda 1,1 (0,2-5,0) mg/dL ile daha yuiksekken, normal grupta ise 0,7 (0,3-4,9) mg/dL olarak bulundu ve fark anlamliydı ($p=0,002$). Ca düzeyi ortancası normal D vitamini grubunda 10,1 (9,1-11,4) mg/dL iken, yetersiz grupta ise 10,0 (8,9-10,8) mg/dL idi ve arada çok az fark olsa da istatistiksel olarak anlamliydı ($p=0,001$). Diğer tüm parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 12-18 yaş olan çocuklarda 25-OH D vitamini düzeylerine göre karşılaştırmalar yapıldı. Hb ortancası normal D vitamini grubunda 13,4 (10,7-17,3) g/dL ile en yüksek, eksik grupta ise 12,8 (8,1-17,4) g/dL ile en düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hem Ca hem de Mg ortanca değeri normal D vitamini grubunda az da olsa yüksekti ancak bu farklılık anlamlı olarak saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,002$). Diğer tüm parametrelerde ise anlamlı fark izlenmedi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 12-18 yaş olan çocuklarda eksik ve yetersiz D vitamini düzeyine sahip grupların karşılaştırılması yapıldı. Hb düzeyi yetersiz D vitamini grubunda 13,1 (6,6-17,2) g/dL ile daha yüksek, eksik grupta ise 12,8 (8,1-17,4) g/dL olarak daha düşük bulundu ve fark anlamlıydı ($p=0,036$). Ca düzeyi ortancası yetersiz grupta 10,0 (9,0-11,2) mg/dL olup, eksik D vitamini grubundaki 9,9 (8,0-11,6) mg/dL ortancasına göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Diğer tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

Yaş aralığı 12-18 yaş olan çocuklarda yetersiz ve normal 25-OH D vitamini düzeyine sahip grupların karşılaştırılması yapıldı. Hb düzeyi ortancası normal D vitamini grubunda 13,4 (10,7-17,3) g/dL ile daha yüksekken, yetersiz grupta 13,1 (6,6-17,2) g/dL olarak hesaplandı ve fark anlamlı bulundu ($p=0,003$). PLO ortanca değeri yetersiz grupta 113,6 (39,2-372,8) ile anlamlı şekilde yüksek, normal grupta ise 107,9 (46,4-321,4) olarak daha düşüktü ($p=0,046$). Magnezyum düzeyi ortancası normal D vitamini grubunda 2,1 (1,7-2,5) mg/dL olup, yetersiz grupta bu değer 2,0 (1,7-2,5) mg/dL ile daha düşük bulundu ($p=0,001$). Diğer parametrelerde ise anlamlı fark olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p>0,05$).

25-OH D Vitamini ile Diğer Değişkenler Arasındaki Doğrusal İlişkinin Korelasyonel Analizlerle Değerlendirilmesi

Yapılan korelasyonel analizlere göre 25-OH D vitamini ile yaş arasında negatif yönlü ve orta düzeyde ($r = -0,38$) bir ilişki olduğu ve yaş arttıkça D vitamini düzeyinin azaldığı belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca 25-OH D vitamini ile ANC ($r = -0,13$), hemoglobin ($r = -0,06$), NLO ($r = -0,27$), PLO ($r = -0,20$), PDW ($r = -0,14$) ve Sİİ ($r = -0,22$) arasında da negatif yönlü zayıf ancak istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde ilişki olduğu tespit edildi (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$). Buna karşın, D vitamini

düzeyi ile ALC sayısı arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde ($r = 0,25$) bir ilişki varken, monosit ($r = 0,07$) ve platelet ($r = 0,08$) ile pozitif yönlü ve zayıf düzeyde anlamlı ilişkiler vardı (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,01$). LMO ile D vitamini arasında da pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki saptandı ($r = 0,20$ ve $p < 0,001$). Vitamin D ile parathormon arasında daha güçlü ve negatif yönlü bir ilişki ($r = -0,50$; $p = 0,008$) olduğu gözlemlendi. Ayrıca D vitamini ile kalsiyum ($r = 0,27$) ve fosfor ($r = 0,25$) ile orta kuvvette, magnezyum ($r = 0,16$) ile zayıf kuvvette istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkiler saptandı (tümü $p < 0,01$). D vitamini ile diğer değişkenler arasında ise anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p > 0,05$) (Tablo 4) (Grafik 1-11).

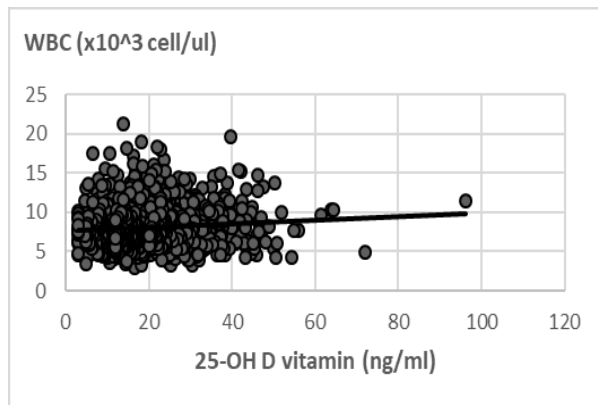
Kan Ca düzeyi ile yaş arasında zayıf ve negatif yönde ($r = -0,20$) anlamlı doğrusal bir ilişki vardı ($p < 0,001$). WBC ($r = 0,17$), Hemoglobin ($r = 0,11$), ANC ($r = 0,21$), ALC ($r = 0,12$), monosit ($r = 0,18$), LMO ($r = 0,12$), Prokalsitonin ($r = 0,15$) ve fosfor ($r = 0,24$) düzeyleri ile Ca arasında zayıf kuvvette, pozitif yönde ve çok anlamlı düzeyde bir ilişki olduğu belirlendi (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$). Ca ile negatif yönde ve zayıf kuvvette ilişki ise NLO ($r = -0,12$), PLO ($r = -0,09$) ve PDW ($r = -0,09$) arasında bulundu (tüm karşılaştırmalar için $p < 0,001$).

Fosfor (P) ile yaş arasında orta kuvvette negatif çok anlamlı düzeyde ilişki tespit edildi ($p < 0,001$). WBC ($r = 0,20$), Hemoglobin ($r = -0,15$), ANC ($r = -0,16$), ALC ($r = -0,42$), monosit ($r = 0,20$), platelet ($r = 0,26$) ile P arasında istatistiksel anlamlı doğrusal ilişki olduğu belirlendi (hemoglobin için $p = 0,01$, diğerlerinde $p < 0,001$). İnflamasyon göstergelerinden olan NLO ($r = -0,38$), LMO ($r = 0,28$), PLO ($r = -0,22$) ve Sİİ ($r = -0,24$) ile P arasında da ilişki vardı. Ayrıca PDW ($r = -0,31$), RDW ($r = 0,13$), Prokalsitonin ($r = 0,18$) ve parathormon ($r = -0,52$) diğer ilişkili parametrelerdi (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$). Magnezyum (Mg) ile herhangi bir değişken arasında anlamlı düzeyde doğrusal ilişki bulunamadı (tüm karşılaştırmalarda $p > 0,05$). Parathormon ile ise yaş ($r = 0,50$ ve $p = 0,01$) ve hemoglobin ($r = 0,41$ ve $p = 0,03$) arasında anlamlı doğrusal ilişki olduğu belirlendi.

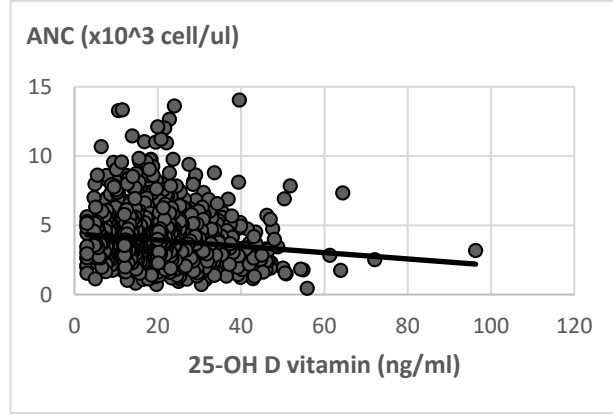
Tablo 4: Çocuklarda 25 OH D Vitamini Değerleri ile Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Değişkenler	25 OH Vit D		Kalsiyum		Fosfor		Magnezyum		Parathormon	
	r	P*	r	P*	r	P*	r	P*	r	P*
Yaş	-0,38	<0,001	-0,20	<0,001	-0,58	<0,001	0,02	0,79	0,50	0,01
WBC	0,10	<0,001	0,17	<0,001	0,20	<0,001	-0,01	0,89	-0,35	0,08
Hemoglobin	-0,06	0,010	0,11	<0,001	-0,15	0,01	0,06	0,33	0,41	0,03
ANC	-0,13	<0,001	0,02	0,42	-0,16	<0,001	-0,02	0,80	-0,02	0,90
ALC	0,25	<0,001	0,21	<0,001	0,42	<0,001	-0,02	0,76	-0,36	0,06
Monosit	0,07	0,003	0,12	<0,001	0,20	<0,001	-0,02	0,70	-0,18	0,36
Platelet	0,08	0,001	0,18	<0,001	0,26	<0,001	-0,04	0,55	-0,26	0,19
NLO	-0,27	<0,001	-0,12	<0,001	-0,38	<0,001	-0,01	0,86	0,21	0,31
LMO	0,20	<0,001	0,12	<0,001	0,28	<0,001	0,02	0,75	-0,32	0,10
PLO	-0,20	<0,001	-0,09	<0,001	-0,22	<0,001	-0,01	0,92	0,26	0,19
PDW	-0,14	<0,001	-0,09	<0,001	-0,31	<0,001	0,09	0,14	0,06	0,78
RDW	-0,01	0,54	0,02	0,40	0,13	0,01	0,01	0,88	0,14	0,50
Sİ İndex	-0,22	<0,001	-0,04	0,17	-0,24	<0,001	-0,03	0,63	0,08	0,69
CRP	-0,04	0,18	-0,04	0,16	-0,07	0,24	-0,07	0,28	0,06	0,80
Prokalsitonin	0,01	0,70	0,15	<0,001	0,18	<0,001	0,00	0,98	-0,11	0,57
Ca	0,27	<0,001	1,00	.	0,24	<0,001	0,00	0,99	-0,15	0,46
P	0,25	<0,001	0,24	<0,001	1,00	.	0,17	0,16	-0,52	0,02
Mg	0,16	0,009	0,00	0,99	0,17	0,16	1,00	.	1,00	.
Parathormon	-0,50	0,008	-0,15	0,46	-0,52	0,02	1,00	.	1,00	.

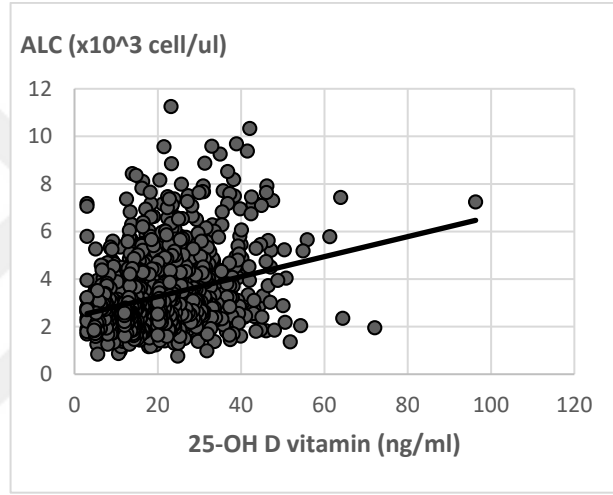
*Spearman Korelasyon testi



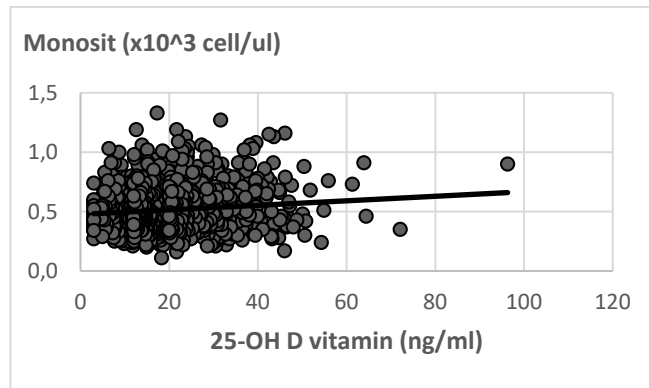
Grafik 1: Vitamin D ile WBC Korelasyonu



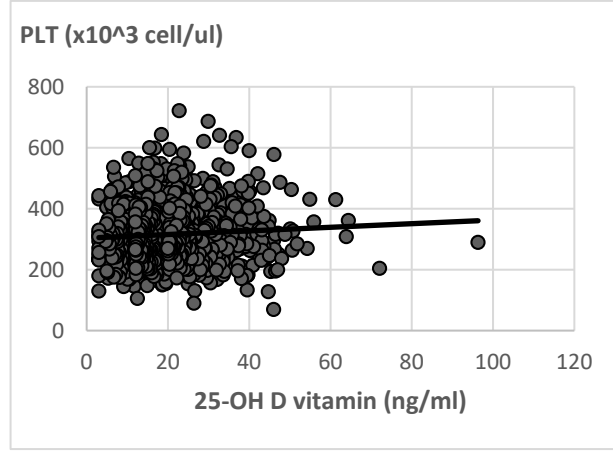
Grafik 2: Vitamin D ile ANC Korelasyonu



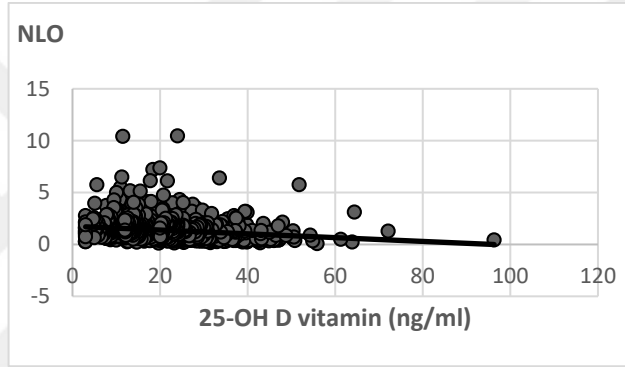
Grafik 3: Vitamin D ile ALC Korelasyonu



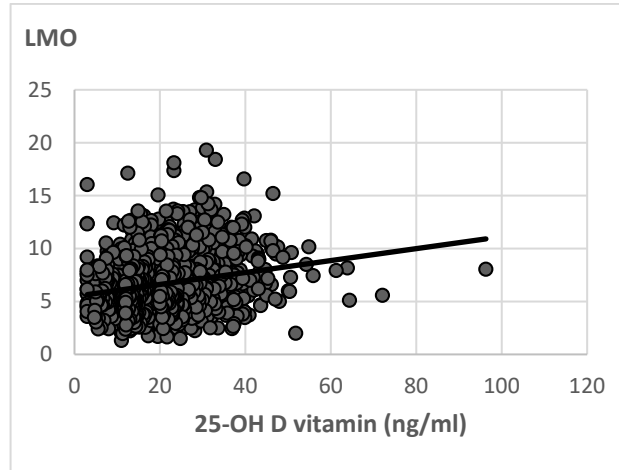
Grafik 4: Vitamin D ile Monosit Korelasyonu



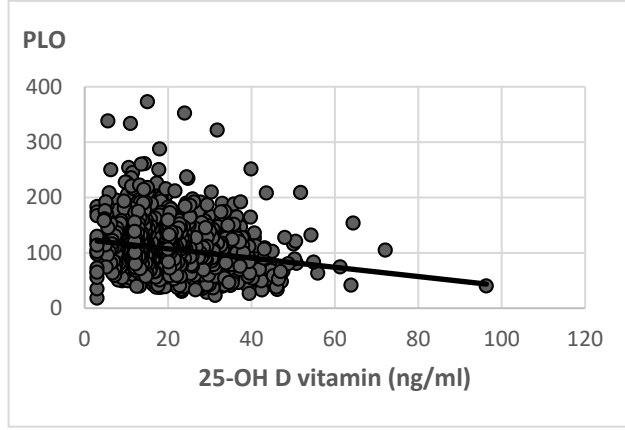
Grafik 5: Vitamin D ile Platelet Korelasyonu



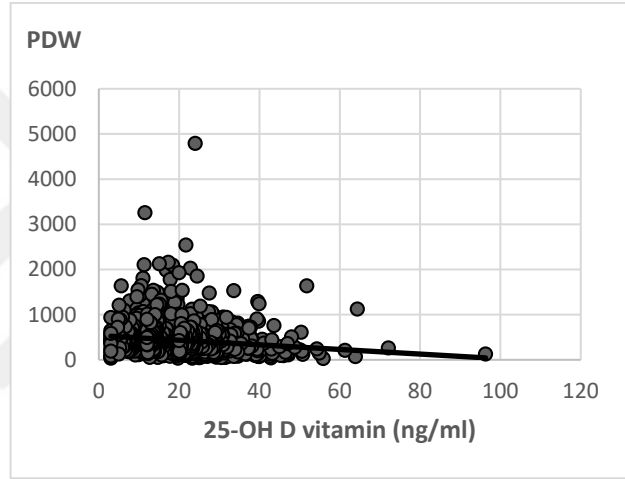
Grafik 6: Vitamin D ile NLO Korelasyonu



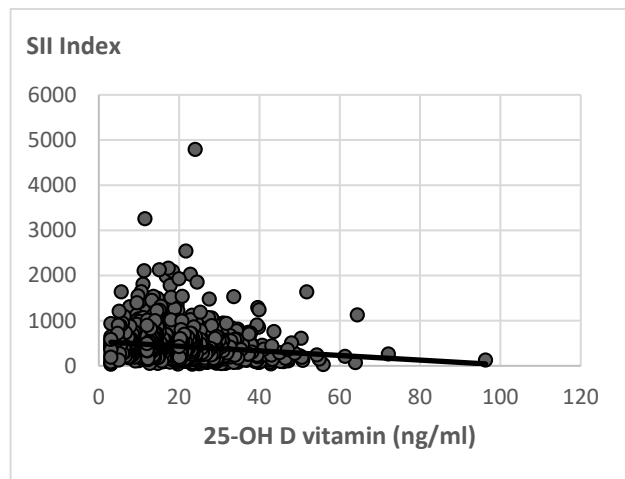
Grafik 7: Vitamin D ile LMO Korelasyonu



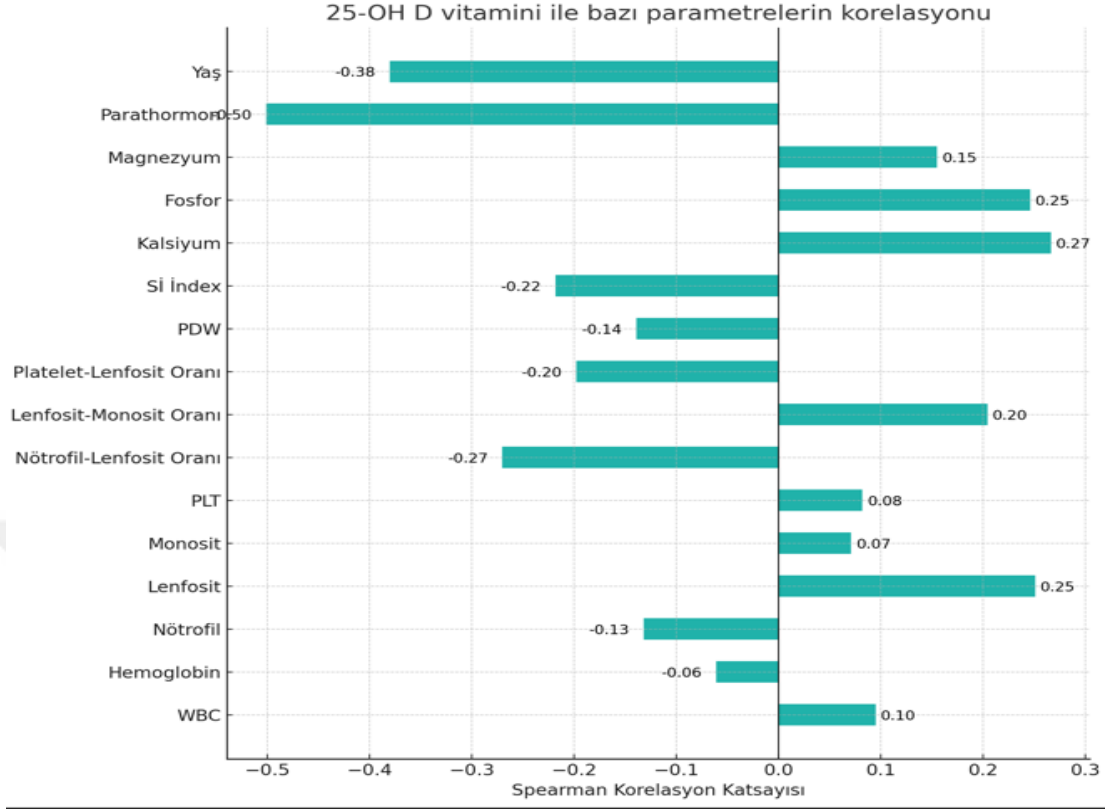
Grafik 8: Vitamin D ile PLO Korelasyonu



Grafik 9: Vitamin D ile PDW Korelasyonu



Grafik 10: Vitamin D ile SII Index Korelasyonu



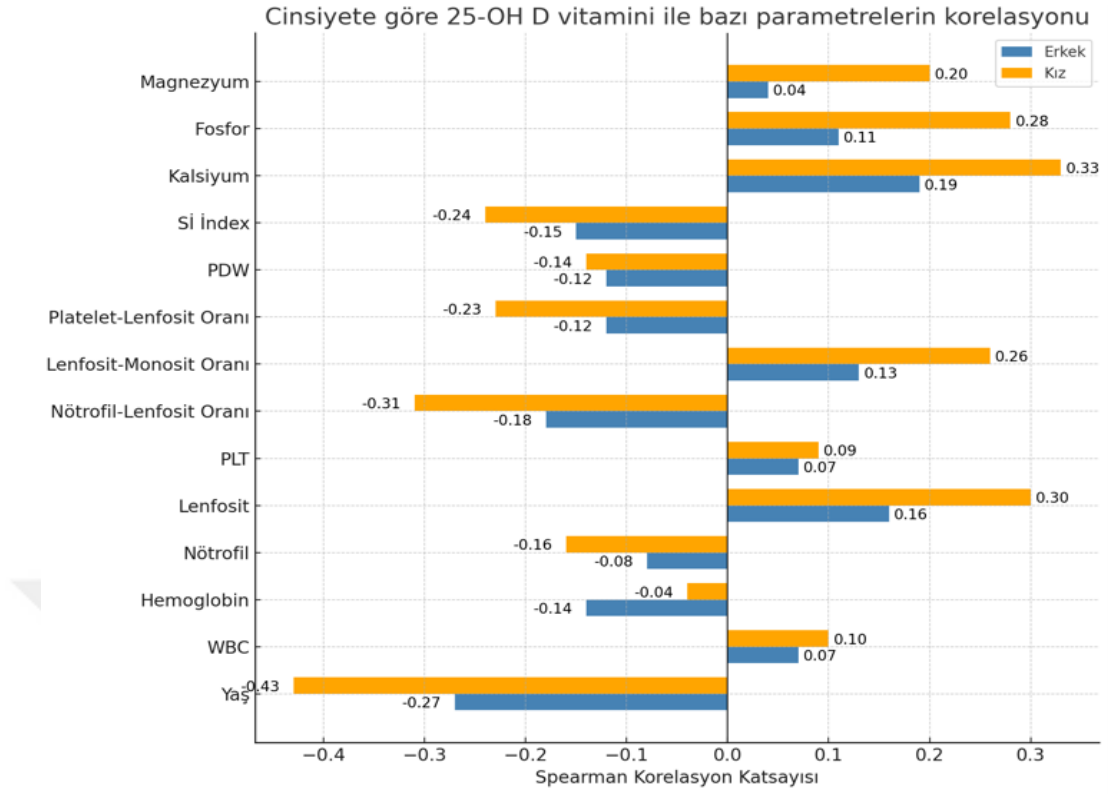
Grafik 11. 25-OH D Vitamin ile Bazı Parametrelerin Korelasyonel Karşılaştırılması

Cinsiyete göre 25-OH D vitamini düzeyleri ile yaş, laboratuvar parametreleri ve inflamasyon arasındaki korelasyonel değerlendirme Tablo 5’de sunuldu. Her ki cinsiyette de yaş ile D vitamini arasında negatif yönde ve anlamlı düzeyde olmakla birlikte kızlarda ($r = -0,43$), erkeklere ($r = -0,27$) göre daha kuvvetli ilişki olduğu belirlendi (her ikisi için $p < 0,001$). 25-OH D vitamini düzeyi ile ilişkili bulunan diğer parametreler erkek çocuklar için; WBC ($r = 0,07$), hemoglobin ($r = -0,14$), ANC ($r = -0,08$), ALC ($r = 0,16$), NLO ($r = -0,18$), LMO ($r = 0,13$), PLO ($r = -0,12$), PDW ($r = -0,12$), Sİİ ($r = -0,15$) ve Ca ($r = 0,19$) olarak saptandı (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$). Kız çocuklarda ise 25-OH D vitamini düzeyi WBC ($r = 0,10$), ANC ($r = -0,16$), ALC ($r = 0,30$), platelet ($r = 0,09$), NLO ($r = -0,31$), LMO ($r = 0,26$), PLO ($r = -0,23$), PDW ($r = -0,14$), Sİİ ($r = -0,24$), Ca ($r = 0,33$), P ($r = 0,28$) ve Mg ($r = 0,20$) parametreleriyle ilişkili bulundu (tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$) (Tablo 5) (Grafik 12).

Tablo 5: Cinsiyete Göre 25 OH D Vitamini Değerleri ile Yaş, Laboratuvar Parametreleri ve İnflamasyon Göstergelerinin Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

Değişkenler	Erkek Çocuk		Kız Çocuk	
	r	P*	r	P*
Yaş	-0,27	<0,001	-0,43	<0,001
WBC	0,07	0,04	0,10	<0,001
Hemoglobin	-0,14	<0,001	-0,04	0,23
ANC	-0,08	0,02	-0,16	<0,001
ALC	0,16	<0,001	0,30	<0,001
Monosit	0,04	0,31	0,06	0,07
Platelet	0,07	0,06	0,09	<0,001
NLO	-0,18	<0,001	-0,31	<0,001
LMO	0,13	<0,001	0,26	<0,001
PLO	-0,12	<0,001	-0,23	<0,001
PDW	-0,12	<0,001	-0,14	<0,001
RDW	0,01	0,79	-0,05	0,12
Sİİ İndex	-0,15	<0,001	-0,24	<0,001
CRP	-0,08	0,06	0,00	0,93
Prokalsitonin	0,01	0,85	0,02	0,54
Ca	0,19	<0,001	0,33	<0,001
P	0,11	0,19	0,28	<0,001
Mg	0,04	0,68	0,20	0,01
Parathormon	-0,43	0,09	-0,42	0,20

*Spearman Korelasyon testi



Grafik 12. Cinsiyete Göre 25-OH D Vitamin ile Bazı Parametrelerin Korelasyonel Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Ülkemizde ve dünyada D vitamini eksikliği ve yetersizliği sık görünen bir sağlık problemidir. Herdea ve arkadaşlarının Romanya’da yaptığı çalışmada D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı sırası ile %36.5 ve %31.8 olarak saptanmıştır (91). Kumar ve arkadaşların Amerika Birleşik Devletleri’nde yapmış olduğu çocuk ve ergenler üzerindeki çalışmada D vitamini eksikliği prevalansı %9 yetersizliği ise %61 olarak saptanmıştır (92). Çalışmamızda 331 (%18.6) çocukta eksiklik, 682 (%38.3) çocukta yetersizlik, 766 (%43.1) çocukta normal D vitamin düzeyi saptandı. Karagöl ve arkadaşlarının yaptığı 0-18 yaş arasındaki çocukların araştırıldığı çalışmada D vitamini eksikliği %18 , yetersizliği %24.9 olarak bulunmuştur (93). Çömlek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise D vitamin eksikliği %21,2, yetersizliği %43,3ünde, %35,5inde normal düzey saptanmıştır (94). Yaptığımız çalışma sonucu diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Toplamda 1779 hasta çalışmaya dahil edildi. 25-OH D vitamini düzeyi ortalama erkeklerde 20.3 ng/ml kızlarda ise 16.9 ng/ml olup erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek bulundu. Çömlek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kızların ortalama D vitamini düzeyi 18,1 ng/mL, erkeklerin ise 20,2 ng/mL olup, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (94). Benzer şekilde Tişa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kız çocuklarında D vitamini eksikliğin görölme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (95). Çalışmamız diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Kız çocuklarının erkek çocuklarına kıyasla ev dışına çıkabilmesi, güneş ışıklarından daha az yararlanması toplumumuzda sık görülen bir durumdur. Bu durumun düşük D vitamin düzeylerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda çocuklar yaş gruplarına göre göre ayrıldıklarında tüm hemogram parametreleri arasında fark görüldü. Yaş gruplarına göre bu parametrelerin farklı olması beklenebilen bir durumdur.

D vitamini eksiklik olan grubun yaş ortancası 13, yetersiz grubun 9, normal grubun ise 7 olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu. Çocukların yaşları arttıkça D vitamini düzeyinde azalma saptandığı görüldü. Herdea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 25(OH)D seviyeleri ile yaş arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (91). Çömlek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ve

25-OH D vitamin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (94). Çalışmamız diğer çalışmaların sonucuyla örtüşmektedir Özellikle ülkemizde D vitamini profilaksisi ilk bir yaşta uygulanmaktadır, sonuçlarımız ülkemizde çocuklarda D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin yaygın olduğunu, inflamatuvar göstergelerle ilişkisi düşünüldüğünde gerekirse okul çağı çocuklarına da benzer bir uygulama gereğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda WBC ortanca değeri ve 25-OH D vitamin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. D vitamin düzeyi arttıkça WBC sayısının arttığı görüldü. Özden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde d vitamin düzeyi ve WBC sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (96). Son yıllarda 25-oh vitamin D aktif form olan 1-25 OH D vitamini dönüştüğü, vitamin D reseptörlerini (VDR) aktive ederek dentritik hücreler, monosit makrofaj sistemini uyardığı gösterilmiştir (97). Bizim retrospektif çalışmamızın sonuçları bunu desteklemekle beraber farklı çalışmalarda D vitamin düzeyi ile WBC sayısı arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (98). WBC sayılarıyla 25-OH D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki için prospektif ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız çalışmada mutlak nötrofil sayısı (ANC) ile D vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı. Krajewska ve arkadaşlarının 98 çocuk ile yaptığı çalışmada nötrofil sayısı ve D vitamin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (99). Bizim çalışmamız ise daha geniş bir popülasyonu kapsamaktadır, bu nedenle anlamlı bir ilişki saptadığımızı düşünüyoruz.

Yaş aralığı 3-5 olan çocuklarda yapılan karşılaştırmada ANC ortanca düzeyi D vitamini eksik olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Esnafoğlu ve arkadaşların yapmış olduğu otizm tanılı hasta çalışmasında D vitamin düzeyi ve nötrofil sayısı arasında negatif korelasyon bulunmuştur (100). Gregoire-Pelchat ve arkadaşlarının orak hücreli çocuklarda yapmış olduğu çalışmada D vitamin düzeyi ve nötrofil sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (101). Çalışmamız bu çalışmalarla uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda ALC (mutlak lenfosit sayısı) değeri de karşılaştırıldı. D vitamini düzeyi ile ALC değeri pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Youssef ve arkadaşlarının yenidoğanda yaptıkları çalışmada D vitamin düzeyi ile ALC düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (102). Youssef ve arkadaşlarının kronik böbrek

yetmezliği olan hemodiyaliz yapılan kontrol grubuyla beraber toplam 47 çocuğun katıldığı çalışmada D vitamin düzeyi ile ALC düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (103). Ancak böbrek yetmezliği hastalarının ek sorunları olması onların sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bizim alışma grubumuz kronik hastalığı olan çocukları kapsamıyordu ve daha geniş ölçekli bir çalışma olduğundan farklı sonuçlar elde edildiği düşünülmektedir.

Yaş aralığı 6-11 yaş olan çocuklarda yapmış olduğumuz araştırmada ALC sayısı ortanca değeri D vitamini eksik grupta yetersiz grup göre daha düşük saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Özden ve arkadaşlarının Covid-19 tanılı çocuklarda yapmış olduğu çalışmada D vitamin düzeyi ve lenfosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (96). Youssef ve arkadaşlarının yenidoğanda yapmış oldukları çalışmada D vitamini eksik hastaların lenfosit sayılarının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (102). Çalışmamız bu çalışmalarla uyumlu saptanmıştır.

Çalışmamızda monosit sayısı ve D vitamin düzeyi arasında pozitif yönlü ve zayıf düzeyde anlamlı ilişki tespit edildi. Elgormuş ve arkadaşlarının yenidoğanlarda yapmış olduğu çalışmada da D vitamin düzeyi ve monosit sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (88). Çalışmamız bu çalışmanın sonucuyla örtüşmektedir.

Çalışmamızda platelet sayısı D vitamin eksikliği olan grupta diğer gruplara oranla anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Özden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da vitamin düzeyi normal olan grupta platelet sayısının diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu saptanmış (96). Çalışmamızla bu çalışmayla uyumlu bulunmuştur.

Yaptığımız alışmada NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ortanca değeri D vitamini eksik grupta 1.5 iken normal grupta 1.1 olarak belirgin olarak düşüktü. NLO ile d vitamini arasında negatif korelasyon saptandı. Okuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde NLO normal D vitamini gruplarında diğerlerine göre daha düşük bulunmuş (104). Konuksever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamin düzeyi ve NLO arasında negatif korelasyon saptanmıştır (11). Çalışmamız diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Çalışmamızda PLO (platelet/lenfosit oranı) D vitamini eksik grupta daha yüksek saptandı. Okuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş. D vitamini normal olan grupta PLO diğer gruplara göre daha düşük saptanmış (104). Benzer şekilde Konuksever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da D vitamin

düzeyi ve PLO arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir (11). Çalışmamızla diğer çalışmalar örtüşmektedir.

Araştırmamızda LMO (lenfosit/monosit oranı) D vitamini normal olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde konuksever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamin düzeyi ve LMO arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (11).

Çalışmamıza PDW (platalet dağılım genişliği) ortanca değeri D vitamini normal grupta daha küçük saptandı. D vitamini ile negatif korelasyon olduğu görüldü. Konuksever ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuca ulaşılmıştır (11).

Çalışmamızda RDW (kırmızı kan hücresi dağılım genişliği) ve D vitamin düzeyi arasındaki ilişkide incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak Konuksever ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada RDW ve D vitamin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (11). Gerçekleştirdiğimiz çalışmada hasta sayısının görece daha az olması, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmamızı sınırlamış olabilir.

Araştırmamızda Sİİ (sistemik immün-inflamasyon indeksi) ve D vitamin grupları arasındaki korelasyon incelendi. Sİİ ortanca değeri D vitamin eksikliği grubunda en yüksek, D vitaminin normal olduğu grupta en düşük saptandı. Okuyan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde D vitamini normal grupta diğer gruplara oranla Sİİ daha düşük saptanmıştır(104). Son zamanlarda Sİİ'nin inflamasyonu göstermede yeni bir belirteç olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir ve 25-OH D vit düzeylerinin de Sİİ oranının etkilemesi beklenebilir bir durumdur.

Yaptığımız çalışmada Ca ve fosfat düzeyinin D vitamini ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Ca düzeyi eksiklik olan grupta 9.9 mg/dl yetersizlik olan grupta 10 mg/dl normal grupta da 10.1 mg/dl olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. El Şeyh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamin düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (105). Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da D vitamin düzeyi ve kalsiyum fosfat düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (106). D vitamin düzeyi ile parathormon da karşılaştırıldı. Negatif korelasyon saptandı. Abrams ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada D vitamini takviyesi alan çocukların PTH düzeyinde belirgin azalma saptanmıştır (107). Amini ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da D vitamin düzeyi

ve PTH arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir (108). Vitamin D ile parathormon arasında daha güçlü ve negatif yönlü bir ilişki olduğu gözlemlendi. Belykh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PTH ve D vitamin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (109). Ayrıca D vitamini ile kalsiyum ve fosfor arasında orta kuvvette istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkiler saptandı. Sırası ile Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pozitif korelasyon saptanmış ve çalışmamızı desteklemektedir (106). D vitamini ile magnezyum zayıf kuvvette istatistiksel anlamlı düzeyde ilişkiler saptandı. Al-Ajlan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada D vitamin düzeyi ve magnezyum arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (110). Tüm bunlar D vitamininin parathormon ve kalsiyum metabolizmasına etkisi nedeniyle beklenen sonuçlardır.

Çalışmamızda prokalsitonin düzeyi ortancaları benzer olmakla birlikte eksik D vitamini grubunda dağılımları açısından daha yüksek bulundu. García-Soler ve arkadaşlarının çocuk yoğun bakımda takip edilen hastalar ile yaptığı çalışmada D vitamin düzeyi ve prokalsitonin arasında negatif korelasyon saptamıştır (111). Çalışmamızın retrospektif olması, prokalsitonin verisi mevcut olan olgu sayısının yetersizliği ve akut enfeksiyon dışı hastaların seçilmiş olması bu sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda tüm yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak C- reaktif protein ve 25-OH vitamin D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Onwuneme ve arkadaşlarının çocuk yoğun bakımda şüpheli sepsis ile takip ettikleri hastaların CRP düzeyi ve 25-OH D vitamin arasında negatif korelasyon bulunmuştur (112). İspanya’da Rodriguez ve arkadaşlarının yapmış olduğu obez çocuklarda D vitamin düzeyi ile CRP seviyesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (113). Dong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada D vitamin düzeyi ve CRP arasında ters orantı bulunmuştur (114). Sadece 1-2 yaş grubunda ise CRP değerleri anlamlı fark göstermekteydi. Retrospektif çalışmamızın literatürdeki bazı bulgularla örtüşmeme sebebini enfeksiyon göstergeleri pozitif hastaları çalışma dışına bırakmış olmamız olduğunu düşünüyoruz.

Yaş aralığı 1-2 yaş olan çocuklar 25-OH D vitamini düzeyine göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. D vitamini eksik grubun hemoglobin ortanca düzeyi, D vitamini normal gruptan düşük saptandı. Deane ve arkadaşlarının erken çocukluk

döneminde yapmış olduğu çalışmada da D vitamin düzeyi ve hemoglobin değerlerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (115). Çalışmamız bu çalışma ile uyumludur.

Yaş aralığı 12-18 yaş olan çocuklarda yapmış olduğumuz araştırmada hb düzeyi eksiklik grupta ortalama değeri 12.8 gr/dl yetersizlikte 13.1 gr/dl normal D vitamin düzeyi 13.4 gr/dl olarak saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Virgolici ve arkadaşlarının obez çocuklarda yapmış olduğu çalışmalarda D vitamin düzeyi ile hb düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (116). Altemose ve arkadaşlarının kronik böbrek hastalıklı çocuklarda D vitamin düzeyi ile hb düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (117). Yapılmış olan iki çalışmada bizim çalışmamızla uyumludur. Toplumda çocukların nutrisyonel yönden iyi desteklenmediklerinde anemi olması beklenen bir durumdur, D vitamini eksikliği ek olarak balık gibi D vitaminden zengin besinlere ulaşamamaları dışında park ve bahçe gibi güneşli yerlerde bulundukları zamanın yetersizliği ile de ilgili olabilir.

Tüm veriler analiz edildiğinde 25-OH D vitamini ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu ve orta düzeyde bir ilişki olduğu tespit edildi. Herdea, Çömlek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yaş ve D vitamini arasında negatif korelasyon saptanmıştır (91, 94). Ayrıca 25-OH D vitamini ile ANC, hemoglobin, NLO, PLO, PDW ve Sİİ arasında da negatif yönlü zayıf ancak istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde ilişki olduğu tespit edildi. Sonuçlarımız literatürde yapılmış diğer çalışmalarla uyumlu bulundu (11, 99, 104, 116). Ayrıca, D vitamini düzeyi ile ALC sayısı arasında pozitif yönlü ve orta düzeyde bir ilişki varken, monosit ve platelet ile pozitif yönlü ve zayıf düzeyde anlamlı ilişkiler vardı. Sonuçlarımız diğer literatürdeki sonuçlar ile uyumlu bulunmuştur (88, 96, 102). LMO ile D vitamini arasında da pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki saptandı. Konuksever ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hipotezimizi desteklemiştir (11). D vitamininin inflamasyona etkisi bilinmekle beraber hemogram parametreleri üzerine etkisini gösteren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Sonuç olarak bizim yaptığımız çalışma hemogram parametreleri üzerine etkisi olduğunu göstermektedir

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda çocukların %18,6'sında D vitamini eksikliği, %38.3'ünde yetersizlik, %43.1'inde ise yeterli düzey saptanmıştır.
2. Erkek çocuklarda ortalama D vitamini düzeyi kızlara göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.
3. D vitamini düzeyleri yaşla negatif korelasyon göstermiştir. Yaş arttıkça D vitamini düzeyi azalmaktadır.
4. WBC (lökosit) ile D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
5. ANC (nötrofil sayısı) ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon gözlenmiştir.
6. ALC (mutlak lenfosit sayısı) ile D vitamini düzeyi arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.
7. Monosit sayısı ile D vitamini düzeyi arasında zayıf ama anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur.
8. PLT (platelet) sayısı, D vitamini eksikliği olanlarda daha düşük bulunmuştur.
9. NLR (nötrofil/lenfosit oranı), D vitamini eksik grubunda daha yüksek olup negatif korelasyon göstermektedir.
10. PLR (platelet/lenfosit oranı), D vitamini eksik grupta daha yüksektir ve negatif korelasyon mevcuttur.
11. LMR (lenfosit/monosit oranı), D vitamini normal olan grupta daha yüksek saptanmıştır.
12. PDW (platelet dağılım genişliği) ile D vitamini düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttur.
13. RDW ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
14. SII (Sistemik İnflamasyon İndeksi), D vitamini eksik grupta daha yüksek olup D vitamini ile ters ilişkilidir.
15. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile D vitamini arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
16. D vitamini düzeyi ile parathormon (PTH) arasında güçlü negatif korelasyon belirlenmiştir.

17. Magnezyum düzeyi ile D vitamini düzeyi arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur.
18. Prokalsitonin düzeyi, D vitamini eksik grubunda dağılım açısından daha yüksek saptanmış ve aralarında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir.
19. CRP ile D vitamini düzeyi arasında genel anlamda anlamlı ilişki saptanmamış olsa da yaşa özel bazı alt gruplarda ters ilişki dikkat çekicidir.
20. Yaş aralığı 1-2 yaş ve D vitamini eksikliği olan çocuklarda hemoglobin düzeyi daha düşük saptanmış, bu da pozitif korelasyonu desteklemektedir.
21. Yaş aralığı 3-5 olan çocuklarda D vitamini düzeyi azaldıkça ANC (nötrofil) düzeyinin arttığı gözlenmiştir.
22. Yaş aralığı 6-11 olan çocuklarda ALC düzeyi ile D vitamini arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.
23. Yaş aralığı 12-18 olan çocuklarda hemoglobin ve kalsiyum düzeyleri ile D vitamini düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. MacLaughlin, J. and M.F. Holick, Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*, 1985. 76(4): p. 1536-8.
2. Bikle, D.D., Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, 2014. 21(3): p. 319-29.
3. Holick, M.F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(3): p. 353-73.
4. Misra, M., et al., Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. 398-417.
5. Wagner, C.L. and F.R. Greer, Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008. 122(5): p. 1142-52.
6. Looker, A.C., et al., Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, 2011(59): p. 1-8.
7. Uitterlinden, A.G., et al., Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 2004. 338(2): p. 143-56.
8. Chang, J.H., et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*, 2010. 5(9): p. e12925.
9. Dankers, W., et al., Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*, 2016. 7: p. 697.
10. Schoindre, Y., O. Benveniste, and N. Costedoat-Chalumeau, [Vitamin D and autoimmunity]. *Presse Med*, 2013. 42(10): p. 1358-63.
11. Konuksever, D., et al., The association of vitamin D deficiency with hemogram-derived inflammatory biomarkers in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022. 32(10): p. 2418-2423.
12. Otero, T.M.N., et al., Vitamin D Status and Elevated Red Cell Distribution Width in Community-Dwelling Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2006. *J Nutr Health Aging*, 2017. 21(10): p. 1176-1182.
13. Cumhuri Cure, M., et al., Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med*, 2014. 34(2): p. 98-103.
14. Kaya, T., et al., The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *Turk J Med Sci*, 2018. 48(2): p. 424-429.
15. Dancer, R.C., et al., Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, 2015. 70(7): p. 617-24.
16. Erkus, E., et al., Haemogram Parameters in Vitamin D Deficiency. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018. 28(10): p. 779-782.

17. Ashoor, T.M., et al., Outcomes of High-Dose Versus Low-Dose Vitamin D on Prognosis of Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med*, 2024. 39(10): p. 1012-1022.
18. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
19. Mellanby, E., An experimental investigation on rickets. . *The Lancet*, 198(5124), 407-412., 1921.
20. Windaus, A., The transformation of sterols into vitamin D. . Nobel Lecture., 1928.
21. Fraser, D.R., & Kodicek, E. , Active 1,25-dihydroxycholecalciferol in the plasma of the rat. *Nature*, 228, 764–766., 1970.
22. Ishige, T., et al., [Assessment of Vitamin D Metabolism by LC-MS/MS]. *Rinsho Byori*, 2015. 63(4): p. 457-64.
23. Norman, A.W., From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(2): p. 491s-499s.
24. Information, N.C.f.B., PubChem compound summary. 2021, National Center for Biotechnology Information Bethesda, MD, USA.
25. Jones, G., S.A. Strugnell, and H.F. DeLuca, Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*, 1998. 78(4): p. 1193-231.
26. Trang, H.M., et al., Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr*, 1998. 68(4): p. 854-8.
27. Christakos, S., et al., Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*, 2016. 96(1): p. 365-408.
28. Bouillon, R., et al., Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*, 2008. 29(6): p. 726-76.
29. Haussler, M.R., et al., The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res*, 1998. 13(3): p. 325-49.
30. Sahay, M. and R. Sahay, Rickets-vitamin D deficiency and dependency. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. 16(2): p. 164-76.
31. van Driel, M. and J. van Leeuwen, Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol*, 2017. 453: p. 46-51.
32. Hewison, M., An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012. 76(3): p. 315-25.
33. Chun, R.F., et al., Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*, 2014. 5: p. 151.
34. Gallo, D., et al., How does vitamin D affect immune cells crosstalk in autoimmune diseases? *International Journal of Molecular Sciences*, 2023. 24(5): p. 4689.
35. Athanassiou, L., C.P. Mavragani, and M. Koutsilieris, The Immunomodulatory Properties of Vitamin D. *Mediterr J Rheumatol*, 2022. 33(1): p. 7-13.
36. Jeffery, L.E., et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*, 2009. 183(9): p. 5458-67.

37. Aranow, C., Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*, 2011. 59(6): p. 881-6.
38. Smolders, J., et al., Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *J Neuroimmunol*, 2008. 194(1-2): p. 7-17.
39. Vanherwegen, A.S., et al., Vitamin D controls the capacity of human dendritic cells to induce functional regulatory T cells by regulation of glucose metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019. 187: p. 134-145.
40. Mahon, B.D., et al., The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*, 2003. 89(5): p. 922-32.
41. Boonstra, A., et al., 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*, 2001. 167(9): p. 4974-80.
42. Gallo, D., et al., How Does Vitamin D Affect Immune Cells Crosstalk in Autoimmune Diseases? *Int J Mol Sci*, 2023. 24(5).
43. Chang, S.H., Y. Chung, and C. Dong, Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem*, 2010. 285(50): p. 38751-5.
44. Cantorna, M.T., et al., Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*, 2015. 7(4): p. 3011-21.
45. Barrat, F.J., et al., In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*, 2002. 195(5): p. 603-16.
46. Chen, S., et al., Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*, 2007. 179(3): p. 1634-47.
47. Liu, N., et al., Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod*, 2009. 80(3): p. 398-406.
48. Liu, P.T., et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006. 311(5768): p. 1770-3.
49. Fabri, M., et al., Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med*, 2011. 3(104): p. 104ra102.
50. Sadeghi, K., et al., Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*, 2006. 36(2): p. 361-70.
51. Zanna, M.Y., et al., Review of Dendritic Cells, Their Role in Clinical Immunology, and Distribution in Various Animal Species. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(15).
52. Smolders, J., et al., An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2019. 33(12): p. 1187-1199.
53. Antico, A., et al., Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*, 2012. 12(2): p. 127-36.
54. Albergamo, A., G. Apprato, and F. Silvagno, The Role of Vitamin D in Supporting Health in the COVID-19 Era. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(7).

55. Weeres, M.A., et al., The effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro human NK cell development from hematopoietic stem cells. *J Immunol*, 2014. 193(7): p. 3456-62.
56. Schleithoff, S.S., et al., Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(4): p. 754-9.
57. Feldman, D., et al., The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*, 2014. 14(5): p. 342-57.
58. Pilz, S., et al., Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*, 2009. 6(10): p. 621-30.
59. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.G.M., D Vitamini Desteğinin ve Programının Uygulanması Rehberi. . Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları., (2018).
60. (ÇEDD)., Ç.E.v.D.D., Raşitizmde Artış Uyarısı ve Toplumsal Bilinçlendirme [Basın duyurusu]. 2002.
61. Robinson, S.L., et al., Correlates and family aggregation of vitamin D concentrations in school-aged children and their parents in nine Mesoamerican countries. *Public Health Nutr*, 2017. 20(15): p. 2754-2765.
62. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
63. Holick, M.F. and T.C. Chen, Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 2008. 87(4): p. 1080s-6s.
64. Mølgaard, C. and K.F. Michaelsen, Vitamin D and bone health in early life. *Proc Nutr Soc*, 2003. 62(4): p. 823-8.
65. Munns, C.F., et al., Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(2): p. 394-415.
66. Weggemans, R.M., G. Schaafsma, and D. Kromhout, Towards an adequate intake of vitamin D. An advisory report of the Health Council of the Netherlands. *Eur J Clin Nutr*, 2009. 63(12): p. 1455-7.
67. Wortsman, J., et al., Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, 2000. 72(3): p. 690-3.
68. Wacker, M. and M.F. Holick, Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*, 2013. 5(1): p. 51-108.
69. Fu, G.K., et al., Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol*, 1997. 11(13): p. 1961-70.
70. Malloy, P.J. and D. Feldman, Genetic disorders and defects in vitamin d action. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 333-46, table of contents.
71. Carpenter, T.O., The expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab*, 2012. 30(1): p. 1-9.
72. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003. 42(4 Suppl 3): p. S1-201.

73. Narchi, H., M. El Jamil, and N. Kulaylat, Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child*, 2001. 84(6): p. 501-3.
74. Glorieux, F.H., *Pediatric bone: biology & diseases*. 2003: Elsevier.
75. Martineau, A.R., et al., Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Bmj*, 2017. 356: p. i6583.
76. Zipitis, C.S. and A.K. Akobeng, Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, 2008. 93(6): p. 512-7.
77. Munger, K.L., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 2006. 296(23): p. 2832-8.
78. Cutolo, M., et al., Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(3): p. 446-7.
79. Ruiz-Irastorza, G., et al., Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. 62(8): p. 1160-5.
80. Sassi, F., C. Tamone, and P. D'Amelio, Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 2018. 10(11).
81. Prietl, B., et al., Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 2013. 5(7): p. 2502-21.
82. Müdürlüğü, T.C.S.B.H.S.G., *Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi*. Ankara: Sağlık Bakanlığı., şubat 2018.
83. Akahane, M., et al., Osteogenic phenotype expression of allogeneic rat marrow cells in porous hydroxyapatite ceramics. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1999. 14(4): p. 561-568.
84. Jones, G., Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(2): p. 582s-586s.
85. Vieth, R., Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res*, 2007. 22 Suppl 2: p. V64-8.
86. Taylor, P.N. and J.S. Davies, A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*, 2018. 84(6): p. 1121-1127.
87. Akbas, E.M., et al., Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Arch Med Sci*, 2016. 12(4): p. 721-7.
88. Elgormus, Y., O. Okuyan, and H. Uzun, The relationship between hematological indices as indicators of inflammation and 25-hydroxyvitamin D3 status in newborns. *BMC Pediatr*, 2023. 23(1): p. 83.
89. Becker, K.L., et al., Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(4): p. 1512-25.
90. Schuetz, P., et al., Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*, 2017. 45(5): p. 781-789.
91. Herdea, A., et al., Vitamin D Deficiency-A Public Health Issue in Children. *Children (Basel)*, 2024. 11(9).

92. Kumar, J., et al., Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*, 2009. 124(3): p. e362-70.
93. Karagol, C. and A. Duyan Camurdan, Evaluation of vitamin D levels and affecting factors of vitamin D deficiency in healthy children 0-18 years old. *Eur J Pediatr*, 2023. 182(9): p. 4123-4131.
94. Çömlek, F., et al., Evaluation of vitamin D levels in children and adolescents after the first year of the COVID-19 pandemic: 1-year results of a secondary-level state hospital. *Arch Pediatr*, 2024. 31(3): p. 179-182.
95. Badiu Tişa, I., et al., Vitamin D Status among 2-18-Year-Old Romanian Pediatric Patients: A Single-Center Study. *Nutrients*, 2024. 16(14).
96. Ozden, A., et al., Clinical and Laboratory Findings by Serum Vitamin D Levels in Children with COVID-19. *Eurasian J Med*, 2022. 54(3): p. 285-291.
97. Alharbi, A., A Potential Role of Vitamin D on Platelet Leukocyte Aggregation and Pathological Events in Sepsis: An Updated Review. *J Inflamm Res*, 2021. 14: p. 3651-3664.
98. Huang, C., C. Zhang, and J. Zhang, Vitamin D and Molecules Related to Vitamin D Metabolism in Children with Sepsis. *J Inflamm Res*, 2024. 17: p. 10547-10556.
99. Krajewska, M., et al., Vitamin D Effects on Selected Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Markers of Obesity-Related Chronic Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022. 13: p. 920340.
100. Esnafoglu, E. and B. Subaşı, Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder: Vitamin D and inflammation in Autism. *Psychiatry Res*, 2022. 316: p. 114735.
101. Grégoire-Pelchat, P., et al., Vitamin D Intake and Status of Children With Sickle Cell Disease in Montreal, Canada. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. 40(8): p. e531-e536.
102. Youssef, M.A.M., et al., In neonates with vitamin D deficiency, low lymphocyte activation markers are risk factors for infection. *Paediatr Int Child Health*, 2019. 39(2): p. 111-118.
103. Youssef, D.M., A.S. Elshal, and A.A. Abo Elazem, Assessment of immune status in relation to vitamin D levels in children on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012. 23(2): p. 267-73.
104. Okuyan, O., et al., The Relationship between Vitamin D, Inflammatory Markers, and Insulin Resistance in Children. *Nutrients*, 2024. 16(17).
105. Al Shaikh, A.M., et al., Prevalence of Vitamin D Deficiency and Calcium Homeostasis in Saudi Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016. 8(4): p. 461-467.
106. Wu, D., et al., Correlation Analysis of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels With Immune Function and Calcium-Phosphate Metabolism in Patients With Bronchial Asthma Treated With Combination Therapy. *Physiol Res*, 2024. 73(5): p. 841-855.
107. Abrams, S.A., K.M. Hawthorne, and Z. Chen, Supplementation with 1000 IU vitamin D/d leads to parathyroid hormone suppression, but not increased fractional calcium absorption, in 4-8-y-old children: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2013. 97(1): p. 217-23.

108. Amini, Z., et al., Is the serum vitamin D-parathyroid hormone relationship influenced by obesity in children? *Horm Res Paediatr*, 2013. 80(4): p. 252-6.
109. Belykh, N.A. and E.E. Blokhova, [Vitamin D status and calcium-phosphoric metabolism in children with excessive body weight and obesity]. *Vopr Pitan*, 2021. 90(2): p. 83-90.
110. Al-Ajlan, B.Y., et al., Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents in the Kingdom of Bahrain. *Nutrients*, 2023. 15(3).
111. García-Soler, P., et al., [Vitamin D deficiency and morbimortality in critically ill paediatric patients]. *An Pediatr (Barc)*, 2017. 87(2): p. 95-103.
112. Onwuneme, C., et al., Inadequate vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr*, 2015. 104(10): p. e433-8.
113. Rodríguez-Rodríguez, E., et al., Moderate vitamin D deficiency and inflammation related markers in overweight/obese schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res*, 2014. 84(1-2): p. 98-107.
114. Dong, H., et al., Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with hsCRP and other novel inflammatory biomarkers in children: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2024. 14(9): p. e083227.
115. Deane, S., et al., Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: A case-control study. *Paediatr Child Health*, 2018. 23(3): p. e40-e45.
116. Virgolici, B., et al., Hematological Indices Related To Vitamin D Deficiency In Obese Children. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2022. 18(4): p. 488-493.
117. Altamose, K.E., et al., Vitamin D insufficiency, hemoglobin, and anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2018. 33(11): p. 2131-2136.