

# İnfanlarda Görülen Kalsiyum Yükseliğinin D Vitamini ile İlişkisi

## The Relationship of Calcium Elevation with Vitamin D in Infants

**Abdullah Yazar<sup>1</sup>, Fatma Şamlioğlu<sup>2</sup>, Fatih Akın<sup>1</sup>, Şükrü Arslan<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Konya

<sup>2</sup> Beyhekim Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

<sup>3</sup> Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Abdullah Yazar**

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, 42080 Konya, Türkiye

T: +90 332 223 65 93 E-mail: : drabdullahyazar@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 09.11.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 07.12.2018

### Öz

Amaç	Kalsiyum yüksekliği saptanan infanlarda hiperkalsemi etiyolojisinde D vitaminin rolünün araştırmak ve D vitamini düzeyine etki eden faktörlerin belirlenmesidir ( <b>Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(4):813-819</b> )
Gereç ve Yöntemler	Çalışmamız Ocak-Aralık 2012 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yatan kalsiyum yüksekliği ( $\geq 10$ mg/dl) bulunan 53 infansta gerçekleştirildi. Çalışmaya alınmalan an tüm bebeklerde başvuruda ve D vitamini kesildikten bir ay sonra serum kalsiyum, fosfor, alkalenfosfataz (ALP), parathormon (PTH), 25(OH)D3 ve spot idrarda kalsiyum, kreatinin(ca/cr) düzeyleri çalışıldı.
Bulgular	Hastaların 44'ü (%83) erkek, 9'u (%17) kız idi ve yaş ortalaması 5,11±2,48 aydı. 400 IU/gün D vitamini preparatı kullanan 45 infan ile farklı doz (800-1200 IU/gün) kullanan 8 infan arasında kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p \geq 0,05$ ). Hastaların D vitamini kesildikten sonraki kontrollerinde 25(OH)D3 düzeyinde düşüş sağlanırken kalsiyum seviyesi aynı düzeyde seyretti. Ancak D vitamini düşüklüğü olduğu dönemde PTH ve fosfor artışı saptandı. ALP değerleri değişmedi. Hastaların başvuru anında ve kontrollerinde hiperkalsemi tespit edilmedi.
Sonuç	Kalsiyum yüksekliği sıklıkla rutin biyokimya tetkiklerinde tesadüfen fark edilen, yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur. Sebeplerinden biri de D vitamini kullanımı olmakla beraber, çalışmamızda 1200 IU/gün ve altındaki vitamini alımının hiperkalsemi ve hiperkalsemi ile ilişkisinin olmadığı gösterildi.
Anahtar Kelimeler	D vitamini; infan; kalsiyum

### Abstract

Objective	To investigate the role of vitamin D in the etiology of hypercalcemia in infants with calcium elevation and to determine the factors affecting vitamin D levels ( <b>Sakarya Med J 2018, 8(4):813-819</b> ).
Materials and Methods	Our study was carried out in 53 infants with high calcium levels ( $\geq 10$ mg / dl) who were hospitalized in the pediatrics clinic of Konya Training and Research Hospital between in a one year period. Serum levels of calcium, phosphorus, alkalenophosphatase (ALP), parathormone (PTH), 25 (OH) D3 and spot urine calcium and creatinine (ca / cr) levels were studied in all infants on admission and one month after vitamin D supplementation was stopped.
Results	44 (83%) of the patients were male and 9 (17%) were female and the mean age was 5,11 ± 2,48 months. There were no significant differences between 45 infants who received 400 IU / day vitamin D and 8 infants using different doses (800-1200 IU / day) in terms of calcium, phosphorus, ALP, PTH and 25 (OH) D3 levels ( $p \geq 0.05$ ). 25 (OH) D3 levels were decreased and calcium levels remained the same after vitamin D supplementation was stopped. However, there was an increase in PTH and phosphorus levels in the period when vitamin D levels were low. ALP levels did not change. Hypercalciuria was not detected at the time of admission and the follow-up period of the patients.
Conclusion	Calcium is a non-widespread electrolyte disorder, which is coincidentally detected during routine biochemical analysis. Although one of the reasons was the use of vitamin D, it was shown in our study that vitamin D intake of 1200 IU / day and below did not correlate with hypercalcaemia and hypercalciuria.
Keywords	vitamine D; infan; calcium

## Giriş

İnsan vücudunda yaklaşık bir kilogram kalsiyum (Ca) bulunur ve büyük bir kısmı kemiklerde amorf kalsiyum P, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde yer alır.<sup>1</sup> Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumdaki Ca'nın %50'si iyonize halde bulunurken, %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteine bağlı Ca'nın %80-90'ı albümine bağlıdır.<sup>1-3</sup>

Ca yüksekliği sıklıkla rutin biyokimya profilinde tesadüfen fark edilen yaygın olmayan bir elektrolit bozukluğudur ve klinik belirtileri oldukça siliktir. Nedenlerinden birisi D vitamini kullanımıdır.<sup>4</sup> D vitamininin temel görevi bağırsaklardan ve böbreklerden Ca ve fosfor (P) emilimini sağlayarak organizmanın Ca ve P dengesini korumaktır.<sup>5</sup> Dünya Sağlık Örgütü süt çocuklarında optimum kemik gelişimi için gerekli günlük D vitamini miktarını 400 IU olarak belirlemiştir. D vitamini, ilk olarak karaciğerde 25(OH)D3'e, daha sonra da böbreklerde 1,25 (OH)2D3'e dönüşür. Aktif olan molekül 1,25(OH)2D3'dir. 25(OH)D3 vitaminin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamini durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir.<sup>6</sup>

Vücutta Ca dengesini sağlayan mekanizmalardan birisi de böbreklerden atılan Ca miktarıdır. Diyetle alınan Ca idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarlarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya neden olmazken malabsorbsiyon veya osteomalazide olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir. İdrarda günlük Ca atılımının 4 mg/kg'ın (0,1 mmol/kg/gün) üstünde veya spot idrarda Ca/Cr oranının 0,21-0,24 mg/mg üstünde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanmaktadır.<sup>4,7</sup>

D vitamininin idrarla atılan Ca miktarını azalttığı bilinmekle beraber etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. D hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini tedavisi esnasında görülürken, daha nadir olarak da 600,000 IU dozunda depo şeklinde uygulandığı 'stoss' tedavileri esnasında görülmektedir. Bu vakalarda ağır intoksikasyon bulguları nadiren gözlenirken sıklıkla asemptomatik hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile seyrettiği bildirilmektedir.<sup>5,8</sup>

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan 'Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı' kapsamına göre 2005 yılından itibaren aile sağlığı merkezlerinde ücretsiz olarak D vitamini preparatları dağıtılmaktadır. Buna göre 12 aylıktan küçük tüm bebeklere tespit edildiği günden itibaren, yenidoğanlara ise ilk 1 haftadan sonra bir yaşına kadar 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir. Bu çalışmada amacımız Ca yüksekliği saptanan infantların etiyojisinde D vitaminin rolünü araştırmak, elde edilecek sonuçlar ışığında rutin uygulanan D vitamini profilaksisinin Ca yüksekliğine ve/veya hiperkalsiüriye neden olup olmadığını göstermek, aynı zamanda D vitamini düzeyine etki eden faktörleri belirlemektir.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Ocak- Aralık 2012 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne çeşitli tanımlarla yatırılan, Ca yüksekliği ( $\geq 10\text{mg/dl}$ ) saptanan 1-12 ay arası 72 infant üzerinde etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilen tanımlayıcı araştırmadır. Sistemik

veya metabolik hastalık öyküsü olan, gastrointestinal cerrahi geçiren, malnütrisyonu olan, prematüre doğum hikayesi olan, annesinde kronik hastalığı olan, D vitamini desteği almayan, konjenital anormalliklere sahip ve büyüme persentilleri yaşına uygun olmayan 19 hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastaların beslenme ayrıntılarını (anne sütü, mama, karışık beslenme) ve güneş ışığına maruziyetini (saat 10.00-15.00 arası el ve ayaklar açık kalacak şekilde şapkasız 30 dakikadan fazla güneşlenme) içeren detaylı öyküleri alındı. Ayrıca ailelerin yaşadığı ev tipi ve yerleşim yerleri (kırsal bölge veya kent merkezi) sorgulandı.

İştah kaybı, kusma, poliüri, polidipsi, konstipasyon gibi hiperkalsemi ile ilişkili olabilecek semptomlar kaydedildi. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri vücut ağırlığı (gr), boy (cm) ve baş çevresi (cm) ortalamaları alınarak türk çocukları için hazırlanmış persentil değerine göre değerlendirildi.<sup>9</sup>

Ca değeri  $\geq 10$ mg/dl olan hastalardan eş zamanlı P, alkalenfosfataz (ALP), parathormon (PTH) ve D vitamini (AbbottDiagnostics Europe, Wiesbaden, Almanya) çalışıldı. D vitamini seviyeleri tandem mass spektrometrisi yöntemi ile analiz edildi (Tandem LCMS –MS APPLIED -3200 Shimadzu, Tokyo, Japonya) ve düzeyleri Amerikan Pediatri Akademisi verilerine göre yeterlilik: 20-100 ng/ml, yetersizlik: 15-20 ng/ml, eksiklik: <15 ng/ml, ağır eksiklik: <5 ng/ml, intoksikasyon: >150 ng/ml olarak sınıflandırıldı.<sup>10</sup>

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Science) 17.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı verilerin istatistiksel metodları sayı, yüzde, Mean±Standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorow-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri yapıldı. Parametrik verilerin değerlendirilmesi Student T-testi, parametrik olmayan veriler ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı.  $p < 0.05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

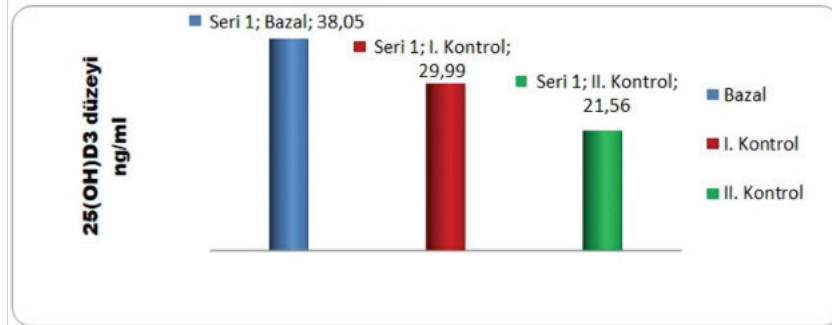
## Bulgular

Çalışmaya 1,5-9,5 ay arası (ortalama yaş  $5,11 \pm 2,48$  ay) toplam 53 hasta dahil edildi (44 erkek ve 9 kız). Çalışmaya alınan tüm hastaların ağırlık ve boy persentil değerleri normal sınırlarda ölçüldü. İnfantların 37'si (%69,8) alt solunum yolu enfeksiyonu, beşi (%9,4) idrar yolu enfeksiyonu, beşi (%9) gastroenterit, dördü (%7,5) febril nöbet ve ikisi (%3,7) üst solunum yolu enfeksiyonu tanılarıyla serviste yatmaktaydı. Hastaların %58,5'inde huzursuzluk, %52,8'inde kusma, %49,1'inde iştahsızlık, %45,3'ünde polidipsi, %43,4'ünde poliüri, %26,4'ünde ise konstipasyon tespit edildi. Tüm hastaların başvuru anı ve takiplerindeki serum Ca, P, ALP, PTH, 25 (OH) D3 değerleri ve spot idrardaki Ca / Cr oranları tablo 1'de verilmiştir. Laboratuvar değerlerinde kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p \geq 0,05$ ). Yine günde 400 IU D vitamini kullanan infantlarla, 800-1200 IU kullanan infantların D vitamini ortalamalarını karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p \geq 0,05$ ). Grupların başvuru D vitamini ortalamaları kıyaslandığında grup 1'de 25(OH)D3 düzeyi ( $39,12 \pm 11,63$  ng/ml) grup 2'ye ( $37,91 \pm 9,32$  ng/ml) kıyasla yüksek ölçüldü ( $p = 0,03$ ). Hastaların başvuru ve D vitamini kesildikten sonraki kontrol Ca, P, ALP değerleri karşılaştırıldığında; Ca ve ALP düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ( $p \geq 0,05$ ), P değeri birinci ve ikinci kontrol değerlerine göre başvuru anında istatistiksel anlamlı (her ikisi için  $p = 0,01$ ) düşük bulundu. PTH değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) en yüksek değeri ikinci kontrolde elde ettik.

Tablo 1: Hastaların başvuru ve kontrol laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması						
Laboratuvar	Başvuru	1. Kontrol	2. Kontrol	p1	p2	p3
<b>Serum</b>						
Ca (g/dl)	10.4±0.40	10.6±0.63	10.5±0.73	≥0,05	≥0,05	≥0,05
P (g/dl)	5.3±1.02	5.9±0.83	5.96±0.86	0,01	0,01	≥0,05
ALP (IU/dl)	266±122.8	269±99.91	242.7±80.72	≥0,05	≥0,05	≥0,05
PTH (pg/ml)	25.5±15.84	31.2±10.51	34.9±11.63	0,01	<0,001	0.04
25(OH)D3 (ng/ml)	38.05±16.17	29.99±12.52	21.56±11.81	0,01	<0,001	0.01
<b>Spot idrar</b>						
Ca /Kreatinin	0.35±0.21	0.36±0.12	0.33±0.11	≥0,05	≥0,05	≥0,05

p1: Başvuru anı ve 1. Kontrol değerlerinin karşılaştırması, p2: Başvuru anı ve 2.Kontrol değerlerinin karşılaştırması p3: 1. ve 2. Kontrol değerlerinin karşılaştırılması, ALP: Alkalen Paz, PTH: Parathormon, 25(OH) D3: 25-Hidroksivitamin D

Her üç dönemin D vitamini düzeylerini kıyasladığımızda en yüksek değeri başvuruda en düşük değeri ise ikinci kontrolde elde ettik ve değerler arasında anlamlı farklılık (sırayla  $p<0,001$ ,  $p=0,01$ ) mevcuttu (Şekil 1). Hastaların Ca atılımını kıyaslamak için spot idrar Ca/Cr oranına baktık ve her üç değer arasında anlamlı fark yoktu ( $p\geq0,05$ ). D vitamini kullanırken 25(OH)D3 düzeyi  $\leq 20$  ng/ml olan sekiz infant vardı. Bir infantın ise D vitamini düzeyi ağır eksiklik sınırındaydı (4,8 ng/ml). Bu infantların Ca, P,ALP, PTH, Ca/Cr değerlerini kalan 45 infantın sonuçları ile karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p\geq0,05$ ).



Şekil 1: Hastaların Karşılaştırmalı Ortalama 25(OH)D3 Düzeyleri

İnfanların %62,3'ü sadece anne sütü, %37,7'si anne sütüne ilave olarak ek gıda alıyordu. İnfantların güneş ışığına maruziyeti sorgulandığında 22 hastanın (%41,5) uygun biçimde güneş ışığına maruz kaldığını tespit ettik. Güneş alan infanlar ile almayanların Ca, P, ALP, PTH, Ca/Cr ve 25(OH) D3 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p\geq0,05$ ). Hastaların yerleşim yerleri değerlendirildiğinde %17'si kırsal kesimde, %83'ü kent merkezinde yaşıyordu.

### Tartışma

Profilaktik D vitamini desteğinin önemi yaklaşık yüzyılı aşkın bir süre önce anlaşılmıştır. D vitamini desteği o tarihten bu yana önemli değişiklikler göstermiş; ülkelere, etnik ve kültürel etmenlere, risk gruplarına göre farklı D vitamini desteği uygulamaları gelişmekle beraber günümüzde anne sütü alan bebeklerde düşük doz D vitamini kullanımı en çok kullanılan yöntem haline gelmiştir.<sup>11</sup> Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler infantlarda uygulanan 1200 IU/gün ve altındaki profilaktik D vitamini desteğinin hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile ilişkisinin olmadığını gösterdi.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de infantlarda uygulanan D vitamini desteği ile ilgili tartışmalar güncelliğini korumakta ve bu durum hekimler arasında görüş ayrılıklarına neden olmaktadır . Bu bağlamda D vitamini profilaksisi ile ilgili pratisyen hekimlere yönelik yapılan bir anket çalışmasında 124 hekimden %16'sının D vitamini önermedikleri tespit edilmiştir. Bunlar dan 13'ünün anne sütünde yeterli D vitamini olduğunu, dördünün yeterli güneş ışığı olduğunu, bir kişinin besinlerde yeterli vitamin bulunduğunu düşündüğü, iki hekimde hipervitaminozdan çekindiği tespit edilmiştir. D vitamini desteği öneren pratisyen hekimlerin %14'ü doğar doğmaz, %41'i doğumu izleyen ilk ay içerisinde D vitamini önermeye başlamaktaydı.<sup>12</sup> Çalışmamızda 53 infantın tamamı D vitamini profilaksisi alıyordu ve alınan D vitamini günlük dozu 400 IU-1200 IU arasında değişmekteydi ( 6 hasta 800 IU/gün, 2 hasta 1200 IU/gün, kalan 45 hasta ise 400 IU/gün). Yan etkiye yol açmayacak en yüksek günlük D vitamini dozunun ne olduğuna ilişkin çalışmalara gereksinim olmakla birlikte, 2000 IU ve altındaki günlük D vitamini alımının D hipervitaminozuna yol açacağına ilişkin kanıt yoktur.<sup>13</sup> Ülkemizde Pehlivan ve ark. farklı dozlara ilişkin yaptığı çalışmada günlük 400 IU ile 800 IU D vitamini profilaksisi karşılaştırılmış, serum 25(OH)D3 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>14</sup> Nitekim çalışmamızda da hiç bir vakada hipervitaminoz tespit edilmedi.

Son yıllarda 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini eksiklik ve yetersizlik tanımları değişmiştir. 1980'li yıllara kadar serum 25(OH)D3 seviyesinin 4 ng/ml (10 nmol/l) olmasının yeterli olduğu düşünülürken günümüzde 20 ng/ml altındaki seviyenin de yetersizlik olarak tanımlanmaktadır.<sup>15</sup> Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre 0-3 yaş arası çocuklar arasında 25(OH)D 3 düzeyi <10 ng/ml olanların oranı % 1.67-19 arasında değişmektedir.<sup>16</sup> Ankara'da sonbahar aylarında doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada yenidoğan dönemindeki D vitamini düzeyi ortalamasını 7,5 ± 3,2 ng/ml saptamış ve bu çocukların % 80'inde D vitamini düzeyini 10 ng/ml'nin altında bildirmişlerdir.<sup>17</sup> Yine aynı bölgede iki yıl boyunca yenidoğanlarda yapılan bir araştırmada % 32'sinde D vitamini düzeyini 11 ng/ml'nin altında, % 64,3'ünde 11-25 ng/ml aralığında saptarken sadece % 2,9'unda 25 ng/ml'nin üstünde saptamışlardır.<sup>18</sup> Çalışmamızda ağır eksiklik düzeyinde bir, eksik-yetersizlik düzeyinde ise 7 infant tespit ettik. D vitamini düzeyi yeterli ve eksik-yetersiz olan infantların Ca, P, ALP, PTH değerlerini kıyasladığımızda aralarında anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca bu sekiz infantın klinik bulgularına baktığımızda D vitamini eksikliğine bağlı riketse dair bulgulara da rastlamadık. Yine çalışmamızda 400 IU/gün ile 800IU-1200 IU/gün D vitamini profilaksisi alan hastaların Ca, P, ALP, PTH ve 25(OH)D3 düzeylerini karşılaştırdığımızda aralarında anlamlı bir fark saptamadık.

D vitaminin önemli kaynaklarından biriside güneş ışığına maruziyettir. Yeterli güneş ışığı kişinin yaşına, güneşe hassasiyetine, bulunduğu yerin enlemine, mevsime, günün hangi saati olduğuna ve ne kadar cilt bölgesinin güneş ışığına doğrudan temas ettiğine göre değişir.<sup>19</sup> Yaz mevsiminde açık renk cilde sahip bir insanın tüm vücudu yaklaşık 30 dakika minimal eritem yapacak dozda UV'ye maruz kalırsa yaklaşık 20 000 IU D vitamini sentezler. Bebeklerin 11 ng/ml üzerinde 25(OH)D3 düzeyi sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerinin D vitamini düzeyine göre değişmekle beraber yüzü açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika 2 saat arasında güneşe maruz kalmaları yeterlidir.<sup>20,21</sup> Bununla beraber kış aylarında (Kasım-Mart) güneş ışığı daha yatay geldiğinden D vitamini düzeyi istenilen düzeye yükselememekte ve 35° paralelin üzerinde yerleşen insanlarda derideki D vitamini sentezi hemen hemen durma noktasına gelmektedir.<sup>22</sup> Bizim çalışmamız bir yıl sürmüştü ve çalışmanın %33,3'lük zaman dilimini kapsayan kış aylarında vakaların %59'unun hastanemize başvurduğunu tespit ettik. Çalışmamızda 22 infant günün belirli saatlerinde (10.00-15.00) el ve ayaklar açık kalacak şekilde şapkasız 30 dakikadan fazla güneşleniyordu. Fakat

güneş ışığı alan ve almayan infantların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamadık ve bu sonucun bölgemizin konumu ve mevsimsel faktörlere bağlı olabileceğini düşündük. Ayrıca güneş ışığı alan infantların çoğu şehir merkezinde yaşıyordu ve hava kirliliğinin yeryüzüne ulaşabilen UV ışın oranını ve etkisini azaltmasından dolayı da infantların D vitamini düzeyini istenilen seviyeye yükseltemediğini düşündük.

Glomerüllerden ultrafiltre olan Ca'nın çok büyük bir kısmı geri emilir ve bunun en önemli düzenleyici faktörü PTH'dur. PTH'nın sentez ve sekresyonunda majör rol, dolaşımdaki Ca konsantrasyonudur.<sup>23</sup> PTH'nın en önemli fonksiyonu, böbreklerden Ca reabsorpsiyonu ile kemikten Ca rezorpsiyonunu artırarak hipokalsemiyi önlemektir. Yine aynı şekilde 1,25(OH)2D3 de distal tübülden Ca emilimi artırır. PTH yokluğunda idrar Ca atılımı artar. Serum Ca değerinde en ufak düşmeye bağlı olarak serum PTH seviyesi hızla artar. Böylelikle serum Ca seviyesi dar limitler arasında tutulmaktadır.<sup>24</sup> Çalışmamızda hastaların D vitamini düzeyi sonraki iki kontrolde tedrici olarak düşmüş fakat Ca düşüklüğü görülmemiştir. Nedeni ise sonraki iki kontrolde artan PTH salınımı ile Ca değerlerinin normal aralıkta tutulmasıdır. Albertazzi ve ark. serum PTH düzeyine göre ayırdıkları iki gruptan serum PTH düzeyi yüksek olanlarda serum 25(OH)D3 düzeyinin anlamlı ölçüde düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>25</sup> Çalışmamızda da en yüksek PTH ortalaması D vitamini ortalamasının en düşük olduğu dönemde görülmüştür. Yine artan PTH etkisi ile renal tübüllerden Ca geri emiliminin arttığı, bu sayede düşen D vitamini düzeyine rağmen idrar Ca atılımının değişmediği görüldü.

P homeostazını etkileyen en önemli mekanizma, böbrekten P atılımının kontrolüdür. P atılımını engelleyen en önemli faktör D vitamini'dir. PTH ise 1,25(OH)2D3 sentezini artırarak indirekt yoldan P emilimini artırır. Yine D vitamini yüksek dozda kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi durumunda ise kemik mineralizasyonunu uyarılmaktadır. PTH ise osteoklastik aktiviteyi artırarak kemikten P mobilizasyonunu artırır.<sup>26</sup> Çalışmamızda her üç dönemde P düzeyi normal sınırlarda olmasına karşın başvuru anında en düşük, ikinci kontrolde en yüksek düzeydedir. PTH değerinin de aynı çizgide seyretmesi bize kan P değerinde PTH'nın daha etkili olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak, ülkemizde son yıllarda D vitamini destek programları kapsamında önemli gelişmeler yaşanmakla beraber özellikle aile sağlığı merkezlerinde çeşitli sebeplerle D vitamini profilaksisinde aksamlar yaşanabilmektedir. Ön fontanelin erken kapanması ve mikrosefaliye neden olması gibi yanlış düşünceler bu sebeplerin önde gelen nedenlerindedir. D vitamini başlanmaması ve/veya profilaksinin kesilmesinin sık nedenlerinden biride tedavinin olası yan etkilerden korkulmasıdır ki nefrokalsinozis bunlardan biridir. Bu çalışmada ülkemizde rutin olarak uygulanan fizyolojik dozda D vitamini desteğinin infantlarda Ca yüksekliğine ve hiperkalsüriye neden olmadığını gösterdik. Bu bağlamda birinci basamak sağlık hizmeti veren personelin eğitiminde "ilk altı ay anne sütüne ek olarak uygulanan profilaktik D vitamini desteğinin güvenle kullanılabilirliği" hususu önemle vurgulanmalıdır.

1. McGraw-Hill. Hormones that regulate calcium metabolism. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 25 th ed. A Lange medical book: Toronto: Appleton&Lange;2000.p.567-574
2. Greenbaum, LA. Electrolyte and acid-base disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Elsevier;2016.p.346-389
3. Barstow C. Electrolytes: Calcium Disorders. Review. FP Essent 2017;459:29-34.
4. Jalbert M, Mignot A, Gauchez AS, Dobrokhotov AC, Fourcade J. Severe hypercalcemia of unusual cause, looking for the culprit: Case report and review of the literature. Nephrol Ther 2018;14(4):231-236.
5. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev 2016;37(5):521-547.
6. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122(5):1142-1152.
7. Sönmez F, Akçanal B, Altıncık A, Yenisey C. Urinary calcium excretion in healthy Turkish children. Int Urol Nephrol. 2007;39(3):917-922.
8. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Review. Turk J Pediatr. 2012;54(2):93-8.
9. Neyzi O, Furman A, Bundak R, et al. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Paediatr 2006;95(12):1635-1641.
10. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Pediatrics. 1999;104(2 Pt 1):328-333.
11. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, Eidelman AI; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2005;115(2):496-506.
12. Toprak DG, Hatun Ş. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. Günümüzde D Vitamini Yetersizliği ve D vitamini eksikliği Hususunda Pratisyen Hekimlerin Tutumları, 2002; 13: 16-18
13. Root AW, Diamond FB. Calcium metabolism. In Sperling MA, editor. Sperling Pediatric Endocrinology 2 nd ed. Philadelphia: Saunders Press; 2002.p.65-95.
14. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. Turk J Pediatr 2003;45:315-320.
15. Bucak İH, Almış H. The Retrospective Analysis of Vitamin D Levels of Pediatric Patients in a Small City Center. Sakarya Med J 2016;6(3):136-143
16. Gültekin A, Savaş A. ve Özalp D. 0-3 yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.1998;528:19-25.
17. Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. Nutrition. 2002;18(1):47-50.
18. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1(6):266-269.
19. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990;11:345-386.
20. Holick MF. Sunlight, vitamin D and human health. In: Holick MF, Jung EG, eds. Proceedings, Symposium on the biologic effects of light. Berlin: Walter de Gruyter & Co; 1994.p.3-15.
21. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr. 1985;107(3):372-376.
22. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67(2):373-378.
23. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Brook CGD (ed). Clinical Paediatric Endocrinology 3 rd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1995.p.712-743.
24. Doyle DA Hyperparathyroidism. In: Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF (eds.). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Elsevier;2016.p.2694-2698
25. Albertazzi P, Steel SA, Purdie DW, Gurney E, Atkin SL, Robertson WS. Hyperparathyroidism in elderly osteopenic women. Maturitas. 2002;43(4):245-249.
26. Langman B. Disorders of phosphorus, calcium, and vitamin D. Barratt TM, Avner ED, Harmon WE. Pediatric nephrology, Baltimore: Lipincott Williams & Wilkins;1999.p.529-40.